

**CHIRURGISCHE BEHANDLUNG DES**  
**VORHOFFLIMMERNS:**  
**ERFOLGEVALUIERUNG UND OUTCOME**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Elisabeth Dominik (geb. Aydin)  
aus Wien, Österreich

Gießen 2012

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Böning

Gutachter: Prof. Dr. med. R. Moosdorf

Tag der Disputation: 13.06.2013

**Für meinen Großvater,**

**Malke Aydin**

## **Inhaltshaltsverzeichnis**

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1      | Klinisch-epidemiologische Betrachtung                      | 7         |
| 1.2      | Pathophysiologie des Vorhofflimmerns                       | 14        |
| 1.2.1    | Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns             | 14        |
| 1.2.1.1  | „Multi-wavelet“-Theorien                                   | 14        |
| 1.2.1.2  | Fokale Trigger-Theorien                                    | 14        |
| 1.2.1.3  | Pulmonalvenen und autonomes<br>Nervensystem/Ganglien       | 15        |
| 1.2.1.4  | Atriales Remodeling  | 16        |
| 1.3      | Charakteristika von Patienten mit Vorhofflimmern           | 19        |
| 1.4      | Klinische Zielstellungen für Therapien des Vorhofflimmerns | 20        |
| 1.5      | Behandlung von Vorhofflimmern                              | 22        |
| 1.5.1    | Ablationstechniken   | 23        |
| 1.5.1.1  | Pulmonalvenenisolation                                     | 23        |
| 1.5.1.2  | Substratmodifikation                                       | 23        |
| 1.5.1.3  | Plexus-Ablation  | 23        |
| 1.5.2    | Energiequellen   | 24        |
| 1.5.2.1  | Radiofrequenzablationsenergie                              | 24        |
| 1.5.2.2  | Kryoablationsenergie                                       | 24        |
| 1.5.2.3  | Andere Energien  | 25        |
| 1.6      | Indikationen zur Therapie des Vorhofflimmerns              | 26        |
| 1.7      | Definitionen der Therapieerfolges                          | 29        |
| 1.8      | EKG-Monitoring periprozedural                              | 30        |
| 1.9      | Ergebnisse verschiedener Techniken der Ablation            | 31        |
| 1.10     | Aufgabenstellung   | 33        |
| <b>2</b> | <b>Methodik</b>  | <b>34</b> |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 2.1      | Patientenkollektiv  | 34 |
| 2.2      | Operationstechnik   | 37 |
| 2.3      | Komplikationen  | 42 |
| 2.4      | Perioperative medikamentöse Therapie  | 42 |
| 2.5      | Stationäre und ambulante Nachuntersuchung   | 43 |
| 2.6      | Statistische Berechnung   | 43 |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>   | 44 |
| 3.1      | Präoperative Daten  | 44 |
| 3.2      | Perioperative Daten   | 45 |
| 3.2.1    | Intensivmedizinische Daten  | 46 |
| 3.2.2    | Daten aus stationärem Verlauf auf der Normalstation   | 49 |
| 3.2.3    | Komplikationen  | 50 |
| 3.2.4    | Perioperative medikamentöse Therapie  | 51 |
| 3.3      | Nachuntersuchungen  | 52 |
| 3.3.1    | 6 Monats Follow-up  | 54 |
| 3.3.2    | Kardialer Kompass im Follow-up  | 56 |
| 3.3.3    | 12 Monats Follow-up   | 60 |
| 3.3.4    | Medikamentöse Therapie während des Follow-up  | 62 |
| 3.3.5    | Echokardiographische Parameter während des Follow-up  | 62 |
| 3.3.6    | Abhängigkeit des Erfolges der Therapie des Vorhofflimmerns von den präoperativen Patientendaten | 64 |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>                             | <b>67</b> |
| 4.1      | Präoperative Daten                            | 67        |
| 4.2      | Perioperative Daten                           | 68        |
| 4.2.1    | Komplikationen                                | 68        |
| 4.3      | Nachuntersuchungen                            | 70        |
| 4.3.1    | Medikamentöse Therapie                        | 70        |
| 4.3.2    | Follow-up Zeitraum                            | 70        |
| 4.3.3    | Kardialer Kompass des Eventrekorders          | 71        |
| 4.3.4    | Echokardiographische Parameter                | 73        |
| 4.3.5    | Statistische Auswertung                       | 75        |
| <b>5</b> | <b>Limitationen der Studie</b>                | <b>76</b> |
| <b>6</b> | <b>Ausblick</b>                               | <b>77</b> |
| <b>7</b> | <b>Zusammenfassung (deutsch und englisch)</b> | <b>78</b> |
|          | <b>Abbildungsverzeichnis</b>                  | <b>79</b> |
|          | <b>Tabellenverzeichnis</b>                    | <b>80</b> |
|          | <b>Literaturverzeichnis</b>                   | <b>81</b> |
|          | <b>Eidesstattliche Erklärung</b>              | <b>97</b> |
|          | <b>Danksagung</b>                             | <b>98</b> |
|          | <b>Tabellarischer Lebenslauf</b>              | <b>99</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Klinisch-epidemiologische Betrachtung

Vorhofflimmern und Vorhofflattern stellen nach fallpauschalenbezogener Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) durch das Statistische Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland eine der 20 häufigsten Nebendiagnosen dar. Im Jahr 2010 wurden 795 217 Männer (achthäufigste Diagnose bei Männern) und 737 627 Frauen (neunthäufigste Diagnose bei Frauen) mit Vorhofflimmern behandelt ([www.destatis/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabelle](http://www.destatis/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabelle)n)<sup>86</sup>. Darüber hinaus zählt Vorhofflattern und Vorhofflimmern (I48) zu den 10 häufigsten Todesursachen (9 673 Fälle) im Jahr 2010 der International Statistical Klassifikation of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Komplikationen des Vorhofflimmerns, wie der Schlaganfall (I64), werden auf Platz fünf der Todesfallstatistik (15 253 Fälle) erfasst, wobei von einer hohen Dunkelziffer eines zugrundeliegenden Vorhofflimmerns in diesen Fällen ausgegangen werden muss. (Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2010, Seite 23 [www.destatis/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Sterbefaell](http://www.destatis/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Sterbefaell)e/Tabellen)<sup>86</sup>.

Das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter, bei unter 50-jährigen liegt die Prävalenz bei kleiner 1%, über 60-jährige liegt sie schon bei 4-6% und bei den über 80-jährigen bei 9-16%.<sup>52</sup>

Vor dem Hintergrund einer zunehmend alternden Bevölkerung und einer deutlich erhöhten Prävalenz des Vorhofflimmerns in der späten Adoleszenz und der Seneszenz gewinnt die Notwendigkeit effektiver, komplikationsarmer und sekundär präventiver Therapien weiter an Bedeutung<sup>37</sup>.

Die mit dem Vorhofflimmern einhergehende Eskalation der Mortalität und Morbidität wird schon im kurzfristigen Verlauf begleitet von einem progredienten Verlust der Lebensqualität. Hierbei sind vor allem Patienten mit neu aufgetretenem oder intermittierendem Vorhofflimmern durch Palpitationen subjektiv betroffen.<sup>52</sup>

Neben dem Alter sind Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, Herzklappenerkrankungen und Herzinsuffizienz bekannte Risikofaktoren zur Entstehung des Vorhofflimmerns.<sup>14</sup>

Das Vorhofflimmern ist eine kardiale Arrhythmie, die aus einer ungeordneten, hochfrequenten Erregungsfront resultiert, welche im Vorhofmyokard so langsam kreist, dass sie erneut auf erregbares Gewebe im Vorhof treffen kann. Hierdurch ergibt sich eine hohe Vorhofflimmerfrequenz von 350-600/min, durch die es zum Verlust einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion kommt. Die randomisierte Überleitung auf das ventrikuläre Reizleitungssystem bedingt weiter häufig eine inadäquate tachykarde Kammeraktion. Das durch ein begleitend reduziertes Schlagvolumen reduzierte Herzzeitvolumen (bis zu 20% Reduktion) führt bei begleitend reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion zur Kreislaufinsuffizienz. Ein stark verlangsamter Blutfluss in den zumeist dilatierten Vorhöfen begünstigt eine intrakavitäre Thrombenbildung mit der Gefahr arterieller Embolien. Vorhofflimmern trägt durch dieses kardiale Remodeling zur Pathogenese einer zunächst akuten und später chronischen Herzinsuffizienz bei.<sup>39</sup>

Demgegenüber basiert das Vorhofflattern mit Flutterwellen von 230-430/min. sicher auf Makro-Reentrymechanismen. Ätiologien sind meist anatomische und funktionelle Barrieren im Bereich zwischen Vena cava superior und inferior, dem Anulus fibrosus der Trikuspidalklappe, die Crista terminalis und die Eustachische Klappe. Es wird in isthmusabhängiges rechtsatriales und nicht isthmusabhängiges (häufig linksatriales, durch Narben entstandenes) Vorhofflattern eingeteilt.<sup>50</sup>

Neben kardialen Beschwerden steht die Gefährdung der Patienten durch Schlaganfälle aufgrund der zerebralen Embolisierungen intraatrialer Thromben insbesondere hinsichtlich Morbidität und Mortalität im Vordergrund. Für den Leidensdruck der größtenteils seneszenten Patienten steht auch der Verlust der Lebensqualität.<sup>52</sup>

Die besondere Bedeutung der Erkrankung und das bisher uneinheitliche Therapieschema führen zur Entwicklung von Leitlinien. Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) für die Therapie des Vorhofflimmerns von 2010 definieren Tod, Schlaganfall, Hospitalisierung, Lebensqualität und die Genese linksventrikulärer Dysfunktion als durch das Vorhofflimmern beeinflusst und streben die Reduktion der Risiken für Schlaganfall, Hospitalisierung und Tod sowie die Verbesserung der



Lebensqualität und den Erhalt der linksventrikulären Pumpfunktion als oberste Therapieziele an.<sup>15</sup>

Die Lebensqualität der Patienten wird entscheidend beeinflusst durch die subjektiv empfundene Symptomatik, die in unterschiedlichem Ausmaß bestimmt wird von Angstgefühl, Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Palpitationen, Herzrasen, verminderte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, Thoraxschmerzen bis hin zu Schlafstörungen, Schwindel, Synkopen und vegetativen Symptomen. Hierbei zeigen Patienten mit chronischem Vorhofflimmern ein im Allgemeinen eher geringeres Beschwerdeempfinden, während der Leidensdruck von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern deutlich im Vordergrund steht und zu einem erhöhten Therapiewunsch führt.<sup>15</sup>

Während die Antikoagulation und die Frequenzökonomisierung bisher als Standard angesehen wurden und nicht zur einer Heilung im Sinne der Etablierung eines Sinusrhythmus führten, muss heutzutage davon ausgegangen werden, dass die Verringerung der Morbidität und Reduktion schwerwiegender Komplikationen wie Schlaganfall, ventrikuläre Arrhythmie, strukturelles kardiales Remodeling und daraus resultierender Herzinsuffizienz im Vordergrund stehen muss. Medikamentös palliative Therapieansätze allein können dieses Therapieziel nicht erreichen und bedingen eine Vielzahl von Nebenwirkungen, von denen vor allem arrhythmogene Wirkungen der Antiarrhythmika und Blutungskomplikationen der Antikoagulation klinisch häufig Therapierelevanz haben. Ablative Therapien stehen den vorbeschriebenen medikamentösen Therapien mit einem kausalen Therapieansatz gegenüber und ermöglichen eine Reduktion der medikamentös bedingten Komplikationsrate.<sup>41</sup>

Blutungskomplikationen (Hämatome, gastrointestinale Blutungen und Hirnblutungen) in 4% der Fälle unter einer Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0-2,5 steht insbesondere die Erhöhung des Risikos (fünf- bis siebenmal) eines Hirninfarktes bei Patienten mit atrialem Flimmern im Vergleich mit der Normalbevölkerung gegenüber.<sup>41</sup> Die ischämischen Hirninsulte beruhen bei ca. 20-25% auf kardialen Emboliequellen<sup>95,102</sup>. Die Möglichkeit einer Abschätzung der Schlaganfallgefährdung eines Patienten mit Vorhofflimmern ergibt sich durch den CHADS<sub>2</sub>-Score<sup>28</sup> (siehe **Tabellen 1** und **Tabelle 2**).

Eine Modifikation des CHADS<sub>2</sub>-Scores, der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, wurde zur Erfassung des besonderen Risikos einer Schlaganfall-Genese durch geschlechtsspezifische, altersassoziierte und vaskulär bedingte Morbidität etabliert.

Die Reliabilität beider Scores ist in der Literatur belegt<sup>5</sup>. Aufgrund eines hohen und korrelierenden Risikoprofils unserer Patienten in beiden Score-Systemen verwenden wir in unserer Analyse den CHADS<sub>2</sub>-Score.

Bedeutsame Blutungen unter oraler Antikoagulation sind insbesondere bei Patienten über 80 Jahre häufiger als bislang angenommen (13% pro 100 Patientenjahre). Patienten mit dem höchsten Schlaganfallrisiko (hoher CHADS<sub>2</sub>-Score) haben somit zugleich auch das größte Blutungsrisiko unter oralen Antikoagulanzen. Die jährliche Zahl der klinisch bedeutsamen Blutungen ist bei dieser Gruppe etwa dreimal höher als die Zahl der verhinderten Schlaganfälle, wobei die klinische Bedeutung als deutlich geringer einzuschätzen ist.<sup>41</sup>

Der vergleichsweise geringen klinischen Bedeutung antikoagulations-assoziiierter Blutungen steht eine bedeutende Risikoeskalation hinsichtlich Mortalität und Morbidität durch zerebrale embolische Ereignisse gegenüber. Derzeitige Bemühungen streben den Erhalt des Schutzes vor Embolie-Ereignissen bei Reduktion der Blutungsgefährdung durch die Entwicklung neuer medikamentöser Interventionen in die Gerinnungskaskade an. Im Vordergrund stehen hier im Gegensatz zu der breiten Hemmung von Gerinnungsfaktoren durch Vitamin K Antagonisten (Faktor II, VII, IX, X) Ansätze zur gezielten Hemmung oder Reduktion einzelner Gerinnungsfaktoren. Klinisch breite Anwendung findet im stationären Bereich die Verwendung von Hemmern des Faktors Xa (niedermolekulare Heparine), die jedoch keinen Stellenwert in der langfristigen ambulanten Anwendung haben. Hier gewinnen nach klinischer Zulassung Faktor Xa Hemmer (Rivaroxaban) zur Thromboseprophylaxe und Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern zunehmend an Bedeutung. Vorteile dieser Therapie zeigen sich in reduzierter Blutungsneigung und erhöhter Patientencompliance gegenüber der Therapie, die aus einfachen Dosierungsschemata und hoher Therapiesicherheit ohne Gerinnungskontrollen resultiert.<sup>6</sup>

Das somit hohe Risikoprofil palliativer Therapiekonzepte betont die Bedeutung der Entwicklung und Optimierung kurativer kausaler Behandlungen.

Das Vorhofflimmern wird entsprechend seiner temporalen Prävalenz in vier Entitäten eingeteilt: paroxysmales, persistierendes, lang anhaltendes persistierendes und permanentes Vorhofflimmern.<sup>15</sup>

Hierbei geht die Klassifikation einerseits von der Zeitdauer und der pathologisch-morphologischen kardialen Veränderung, andererseits aber auch von der klinischen Therapieoption aus.<sup>15</sup>

Paroxysmales Vorhofflimmern ist definiert als wiederkehrendes Vorhofflimmern von mehr als zwei Episoden, das sich innerhalb von sieben Tagen spontan terminiert. Vorhofflimmer-Episoden von kleiner 48 Stunden Dauer, die mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion terminiert werden können, werden als paroxysmales Vorhofflimmern angesehen.<sup>15</sup>

Vorhofflimmerepisoden, die im Gegensatz hierzu länger als sieben Tage andauern, besitzen eigene pathophysiologische Relevanz und werden vom paroxysmalen Vorhofflimmern unter dem Begriff persistierendes Vorhofflimmern abgegrenzt. Vorhofflimmer-Episoden, bei denen eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion angestrebt wird und deren Dauer zwischen  $\geq 48$  Stunden und sieben Tage liegt, werden ebenfalls als persistierendes Vorhofflimmern klassifiziert.<sup>15</sup>

Als lang andauerndes persistierendes Vorhofflimmern wird die Dauer von kontinuierlichem Vorhofflimmern von mehr als einem Jahr bezeichnet.<sup>15</sup>

Der Begriff permanentes Vorhofflimmern bezieht sich auf eine Patientengruppe, für die die Entscheidung (sowohl vom behandelnden Arzt wie auch vom Patienten akzeptiert) getroffen wurde, auf die Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu verzichten. Der Begriff stellt eine medizinisch therapeutische Entscheidung dar und spiegelt keine eigene klinische pathophysiologische Definition wieder.<sup>15</sup>

Übergänge zwischen diesen Erkrankungsformen sind fließend, eine Progression durch die verschiedenen Stadien (paroxysmal – persistierend – lang anhaltend persistierend – permanent) ist die Regel.<sup>15</sup> In **Abbildung 1** sind die fließenden Übergänge verdeutlicht.

Aufgrund der klinischen Symptomatik und der präoperativen Befunderhebung zeigen herzchirurgische Patienten vor allem Charakteristika entsprechend einem paroxysmalen Vorhofflimmern. Die Dauer des persistierend bestehenden Vorhofflimmerns ist oft

schwierig objektivierbar, da die betroffenen Patienten häufig asymptomatisch sind. Somit werden diese Patienten häufig als „chronische“ Vorhofflimmer-Patienten erfasst. In unserer Untersuchung stellen wir daher den objektivierbaren paroxysmalen Vorhofflimmern alle anderen Entitäten gegenüber und fassen diese als „chronisches Vorhofflimmern“ zusammen; da wir für unsere Patienten eine Therapieoption definieren und somit diese nicht als permanente Vorhofflimmer-Patienten verstehen.

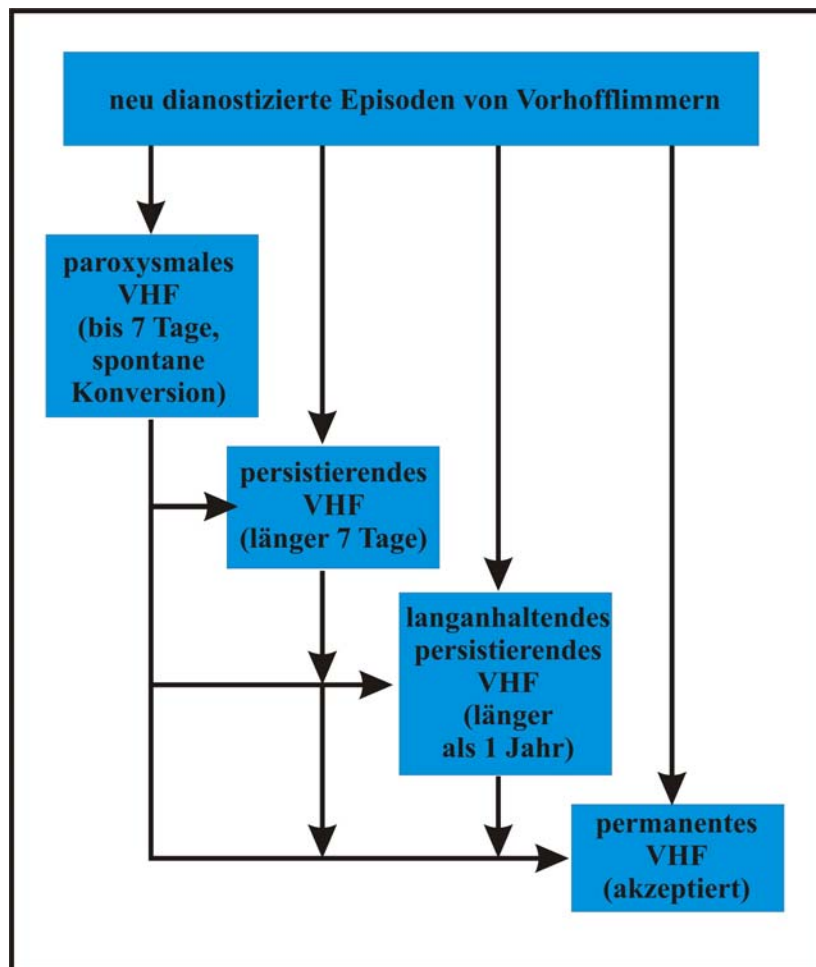
**Tabelle 1: CHADS<sub>2</sub>-Score**

| Risikovvariable (englisch) | Risikovvariable (deutsch) | Score |
|----------------------------|---------------------------|-------|
| C ongestive heart          | Herzinsuffizienz          | 1     |
| H ypertension              | Hypertonie                | 1     |
| A ge (>75 years)           | Alter >75 Jahre           | 1     |
| D iabetes mellitus         | Diabetes mellitus         | 1     |
| S troke or TIA             | Schlaganfall/ TIA         | 2     |

**Tabelle 2 : Adjustierte Schlaganfallrate in % / Jahr nach C H A D S<sub>2</sub>-Score**

| Patienten n=1733 | Adjustierte Schlaganfallrate<br>%/Jahr (95% CI) | CHADS <sub>2</sub> -Score |
|------------------|---|---------------------------|
| 120              | 1,9 (1,2-3,0)                                   | 0                         |
| 463              | 2,8 (2,0-3,8)                                   | 1                         |
| 523              | 4,0 (3,1-5,1)                                   | 2                         |
| 337              | 5,9 (4,6-7,3)                                   | 3                         |
| 220              | 8,5 (6,3-11,1)                                  | 4                         |
| 65               | 12,5 (8,2-17,5)                                 | 5                         |
| 5                | 18,5 (10,5-27,4)                                | 6                         |

**Abbildung 1:** Klassifikation des Vorhofflimmerns (VHF), modifiziert nach ESC<sup>15</sup>



## **1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns**

### **1.2.1 Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns**

#### **1.2.1.1 „Multi-wavelet“- Theorie**

Bis zum Ende der 1980er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde überwiegend die Auffassung vertreten, das Vorhofflimmern basiere auf einer völlig chaotischen elektrischen Erregung der Vorhöfe. Moe und Kollegen<sup>58</sup> entwickelten diese Hypothese, die durch experimentelle Untersuchungen (Allessie<sup>4</sup>) unterstützt wurde. Diese Hypothese basiert auf der Annahme einer ausreichenden Masse atrialen Myokards, in der sich multiple Erregungswellen (multi-wavelets) selbst erhaltend ausbreiten, wobei dauernd nicht refraktäres Vorhofgewebe zur Verfügung steht, das erregt werden kann. Das Model beschreibt einen Mechanismus, der von der Leitungsgeschwindigkeit, der Refraktärzeit und von der erregbaren Myokardmasse abhängt.

#### **1.2.1.2 Fokale Trigger-Theorien**

Während die multi-wavelet-Theorie kein morphologisches Korrelat der Arrhythmiegenese definiert, basiert die Theorie der fokalen Trigger auf dem Nachweis von Foki einzelner (ektope) hochfrequent entladender Muskelzellen (fokale Trigger) des Vorhofes, die durch ihre Aktivität das restliche Vorhofgewebe hindern, eine gerichtete elektrische Überleitung zu gewährleisten; diese Foki führen zu einer willkürlichen Aktivierung des übrigen Vorhofes und unterhalten (triggern) so das Vorhofflimmern (fokales Vorhofflimmern) bei sonst physiologischem Vorhofmyokard. Die Arbeitsgruppe um Haissaguerre<sup>33</sup> beschrieb 1998 die Induktion des Vorhofflimmerns durch repetitive fokale atriale Salven mit Ursprung in einer oder mehrerer Pulmonalvenen. Dieses Vorhofflimmern konnte die Arbeitsgruppe erfolgreich durch Ablation dieser Foki terminieren.

Insgesamt haben neuere Arbeiten auf dem Gebiet der Induktion des Vorhofflimmerns zu der Erkenntnis geführt, dass eine gegenseitige Verstärkung der Mechanismen der Multi-wavelet-Theorie und der Theorie der fokalen Trigger zu einer Unterhaltung des Vorhofflimmerns in der Mehrzahl der Patienten führt. Fokal induziertes Vorhofflimmern wird somit nicht als eine Sonderform des Vorhofflimmerns mit kontinuierlich aktivem Fokus verstanden, sondern als Triggerarrhythmie für die Induktion und den Unterhalt multipler Vorhofkreiserregungen.<sup>34, 14</sup>

### 1.2.1.3 Pulmonalvenen und autonomes Nervensystem/Ganglien

Kardiomyozytäre Ausläufer der Vorhöfe in die Pulmonalvenen konnten als Trigger-Foki des Vorhofflimmerns identifiziert werden.<sup>61</sup> Die hier bestehende inhomogene Gewebetextur kann auf Grund der speziellen elektrophysiologischen Eigenschaften Grundlage für das Auftreten von fokalen Ektopien in den Pulmonalvenen selbst sein. Hier isolierte Kardiomyozyten zeigen ein charakteristisches Expressionsprofil von Ionenkanälen für Kalium ( $I_{K1}$ ), eine hohe Bereitschaft zur Induktion Kalzium-abhängiger Arrhythmien und ein hohes Mass an myokardialer Autonomie. In Pulmonalvenen konnten Zellen des Reizleitungssystems, P-Zellen und insbesondere Purkinje-Zellen nachgewiesen werden.<sup>26, 17</sup> In Pulmonalvenen selbst kann nach Isolation vom Vorhofmyokard eine elektrische Aktivität nachgewiesen werden.<sup>99</sup>

Ektopie-Trigger konnten neben den Pulmonalvenen auch in der Vena cava superior, im Marshall-Ligamentum, in der Crista terminalis, im Sinus coronarius oder an der freien posterioren Vorhofwand identifiziert werden.<sup>14</sup>

Neben der elektrischen Eigenaktivität der Foki wird die Aktivität durch das autonome Nervensystem reguliert. Die Aktivierung des Parasympathikus führt zur Verkürzung der Refraktärzeit in den Vorhof- und Pulmonalvenen-Myozyten; die Sympathikus-Aktivierung zur Kalziumerhöhung. Das Aktionspotential der Pulmonalvenen-Myozyten ist in der Dauer kürzer als das der Vorhofmyozyten und zusammen mit der Kalziumerhöhung führt dies in der inhomogenen Gewebetextur der Pulmonalvenen zu einer erhöhten Bereitschaft für autonome fokale Arrhythmien.<sup>72, 73, 8</sup>

Fünf ganglionische Haupt-Plexus zur intrinsischen autonomen Innervation konnten identifiziert werden. Diese sind lokalisiert im Marshall-Ligament, sowie in enger Nachbarschaft zur Mündung der Pulmonalvenen (linker superiorer und linker inferiorer Plexus, rechter anteriorer und rechter inferiorer Plexus). Diese intrinsischen kardialen Plexus werden durch kardial extrinsische afferente Nervenfasern des Parasympathikus und des Sympathikus innerviert. Die elektrophysiologische Stimulation des Vagus kann Vorhofflimmern erhalten, benötigt aber einen Trigger als Auslöser<sup>40, 75</sup> während direkte Stimulation der Ganglien zur Initiierung des Vorhofflimmerns in der Lage ist.<sup>82</sup> Die elektrische Isolation der Pulmonalvenen führt auch zu einer Unterbrechung der ganglionären Axone. Die Störung dieser Innervation kann einerseits zum Therapieerfolg von Ablationsprozeduren beitragen<sup>76, 49</sup>, andererseits ist jedoch auch ein erneutes spätes

Auftreten von Vorhofflimmern durch Aussprossen dieser Axone nach Ablation möglich.<sup>66, 100</sup>

Vagale Reize inhibieren die Aktivität der ganglionische Plexus und reduzieren die Aktivität pulmonal-venöser Trigger-Foki. Jedoch zeigen ganglionische Plexus im Alter eine reduzierte Stimulierbarkeit durch zentral-vagale Reize. Hierdurch kann die Neuentstehung von Vorhofflimmern im Alter unterstützt werden.<sup>51</sup>

#### 1.2.1.4 Atriales Remodeling

Vorhofflimmern führt zu einem morphologischen und elektrophysiologischen Umbau des Vorhofmyokards. Die Mechanismen und pathophysiologischen Merkmale werden als atriales Remodeling bezeichnet. Hierbei werden sowohl Erregungsleitung als auch Erregungsbildung verändert.

Die kreisende Erregungsausbreitung beim Vorhofflimmern unterliegt pathologischen Veränderungen der Erregungsleitung. Die ektope Impulsbildung hingegen ist verknüpft mit umschriebenen Störungen von kardiomyozytärer Depolarisation und Repolarisation. Die fokale Impulsbildung wird durch Hypoxie, Ischämie, Erhöhung des extrazellulären Kalziumeinstroms und Verminderung des extrazellulären Kalziumeinstroms sowie die Überdehnung der Vorhofmuskulatur beeinflusst.<sup>50</sup>

Bei Verminderung des Kalziumeinstroms in die atrialen Herzmuskelzellen kommt es zu einer Verkürzung des Aktionspotenzials mit entsprechend verkürzten Refraktärzeiten der Zellen (**elektrisches atriales Remodeling**). Veränderungen des Kalziumhaushaltes mit reduziertem Kalziumgradienten im Zytoplasma bewirken eine Verringerung der Kontraktilität der Myofilamente der atrialen Zellen. Dieser Mechanismus wird als **kontraktiler Remodeling** bezeichnet. Folge dieser pathophysiologischen Vorgänge ist atriales Stunnen, das die Transportkapazität des Vorhofes zum Erliegen bringt und somit die Entstehung kardialer Thromben als Embolie-Quelle begünstigt.

Die reduzierte Vorhofkontraktilität initiiert einen Circulus vitiosus aus Dilatation, erhöhtem intraatrialen Druck, und weiterer Vorhofdehnung, welcher den Erhalt des Vorhofflimmerns begünstigt. Zu den durch Vorhofdilatation induzierten strukturellen Umbauprozessen zählen zelluläre Hypertrophie, beschleunigter Zelltod durch Apoptose

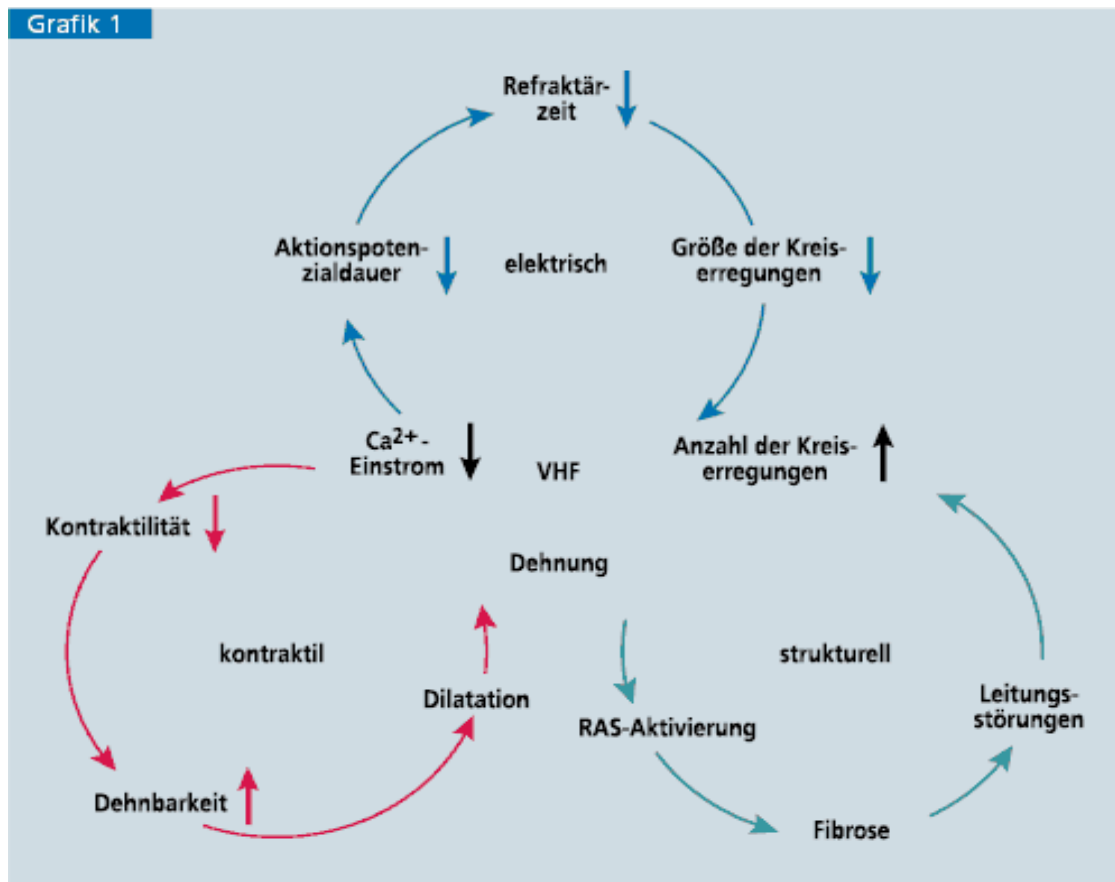


und Fibrosierung der Vorhöfe, so dass das **strukturelle Remodeling** weiter verstärkt wird. Die kardiale Restriktion durch den Anstieg der myokardialen Muskelmasse und die begleitenden atrialen Reizleitungsstörungen, die zu einer Stabilisierung des arrhythmischen Substrates führen, begünstigt die Auslösung von tachykarden Herzrhythmusstörungen.<sup>31, 50, 84</sup>

Das elektrische, kontraktile und strukturelle Remodeling sowie Interaktionen der einzelnen Komponenten sind vereinfacht dargestellt in **Abbildung 2**.

Ziel therapeutischer Ansätze ist eine Unterbrechung des durch diese Interaktionen unterhaltenen Circulus vitiosus.

**Abbildung 2:** „Kleeblattstruktur“ des derzeitigen pathophysiologischen Erklärungskonzeptes bei Vorhofflimmern



**Grafik 1:** „Kleeblattstruktur“ des derzeitigen pathophysiologischen Erklärungskonzeptes bei Vorhofflimmern (VHF); RAS-Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, modifiziert nach Allessie 2002<sup>4</sup>.

### 1.3 Charakteristika von Patienten mit Vorhofflimmern

Neben dem pathophysiologischen Konzept des Vorhofflimmerns können auch andere Mechanismen als Ursache der Bildung eines Substrates für Vorhofflimmern sein. Das Vorhofflimmern kann ohne erkennbare Ursache (idiopathisch), ohne vorbestehende Grunderkrankung (lone atrial fibrillation) oder begleitend zu kardialen und extrakardialen Erkrankungen auftreten.<sup>14</sup>

Hierbei bestehen sowohl therapeutisch beeinflussbare, wie auch nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Nicht beeinflussbar sind genetische Faktoren<sup>1, 46</sup>, das Geschlecht<sup>7</sup>, die überdurchschnittliche Körpergröße<sup>42, 79</sup> und das Alter<sup>7, 55, 77</sup> als Schlüssel-Risikofaktor.

Die bedeutendsten therapeutisch erreichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind arterielle Hypertonie<sup>91,19</sup>, koronare Herzkrankung, Herzklappenerkrankungen (vor allem Mitralklappenvitien) und Herzinsuffizienz (diastolisch und systolisch).<sup>14</sup>

Das Vorhofflimmern begünstigende extrakardiale Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Adipositas<sup>29, 83, 96</sup>, chronischer Alkoholkonsum<sup>47</sup>, Schlaf-Apnoe-Syndrom<sup>29, 83, 96</sup>, Hyperthyreose und genetische Faktoren<sup>103,104</sup> (Genfunktionsmutationen auf KCNE2, KCNJ2).

Eingriffe, die diese Risikofaktoren reduzieren, wie z.B. körperliche Aktivität (Reduktion von Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus) könnten primär- und sekundärprophylaktisch wirken. Eine statistisch validierte Evidenz hierzu steht noch aus.<sup>14</sup>

Die aus dem pathophysiologischen Zusammenspiel der einzelnen Risikofaktoren entstehende strukturelle Herzerkrankung (zunächst atriales, dann auch ventrikuläres Remodeling) ist ungeachtet der individuellen Genese ein eigenständiger Induktor und Perpetuator (Aufrechterhalter) des Vorhofflimmerns.<sup>14</sup>

Ein individualisiertes Therapiekonzept kann jedoch nur etabliert werden, wenn die zum Vorhofflimmern begünstigenden Faktoren identifiziert sind. Zwar ist der linksatriale Diameter ein reliabler Prognosemarker für das Auftreten und das Wiederkehren von Vorhofflimmern, jedoch ist eine linksatriale Dilatation häufig durch die vorbeschriebenen Risikofaktoren induziert.<sup>14</sup>

Da unsere Studie Evidenz hinsichtlich des Einflusses dieser Risikofaktoren generieren soll, wurden Patienten insbesondere auch mit Risikoprofil eingeschlossen und keine Selektion durchgeführt.

#### **1.4 Klinische Zielstellungen für Therapien des Vorhofflimmerns**

Klinische Überlegungen zur Therapie des Vorhofflimmerns sind die Verbesserung der Lebensqualität, der Erhalt der linksventrikulären Pumpfunktion, die Reduktion des Schlaganfall-Risikos und die Verlängerung des Überlebens. Die primäre Therapie-Rechtfertigung ist die Symptomatik des Patienten. Obwohl klinische Überlegungen zur Verbesserung oben genannter Risiken sicher gerechtfertigt sind, bestehen aktuell keine prospektiven randomisierten klinischen Studien, die den Therapieerfolg dahingehend evaluiert haben.<sup>14</sup>

Unterschiedliche epidemiologische Studien verifizierten, dass Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle, höherer Mortalität und Entwicklung einer Herzinsuffizienz<sup>87,97,102</sup> einhergeht. Darüber hinaus führt die Persistenz von Vorhofflimmern zum elektrischen und anatomischen Remodeling des Vorhofes.

Zur Therapie des Vorhofflimmerns stehen Konzepte der Rhythmuskontrolle (mit Ziel der Konversion durch medikamentöse, elektrische, interventionelle, chirurgische Maßnahmen) und der Frequenzökonomisierung (ohne Konversionsversuch, Herzfrequenzstabilisierung) zur Verfügung.

In unterschiedlichen randomisierten Studien konnte kein Nachweis von Unterschieden hinsichtlich systemischer Embolien, Mortalität und Lebensqualität zwischen den beiden Therapiekonzepten erbracht werden.<sup>16, 93</sup>

Aktuelle Daten der AFFIRM-Studie scheitern ebenfalls hinsichtlich des Nachweises einer signifikanten Differenz beider Therapiekonzepte für den Endpunkt „Todesursache jeder Genese“. Post-Hoc Analysen dieser Studie zeigen jedoch, dass Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität einhergeht, wohingegen die medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns mit einer Zunahme der Mortalität um 49% einhergeht.<sup>20</sup> Somit ergibt sich in dieser Studie erstmals ein Hinweis auf therapieassoziierte Überlebensvorteile bei Vorhofflimmer-Patienten, wobei die Charakteristik einer Post-Hoc-Analyse zwangsläufig den Einfluss sekundärer Faktoren neben dem hier analysierten Sinusrhythmus nicht zulässt. Für Patienten mit

bestehender Herzinsuffizienz kann dieser rhythmusassoziierte Überlebensvorteil nicht nachvollzogen werden.<sup>89</sup>

Der derzeit gültige Expertenkonsens geht daher davon aus, dass der medikamentös induzierte Erhalt des Sinusrhythmus einen grundlegend unterschiedlichen Mechanismus im Vergleich zur kurativen Etablierung eines Sinusrhythmus darstellt und mit anderen Outcome-Parametern assoziiert ist.<sup>14</sup> Daher ist ein verbessertes Outcome durch Sinusrhythmus nur dann zu erwarten, wenn man diesen mit anderen Mitteln als ausschließlich medikamentös antiarrhythmischer Therapie erzielen kann. Erste Daten hierzu sind aus kathetergestützten Pulmonalvenenablationen für das paroxysmale Vorhofflimmern bekannt.<sup>69, 70, 98, 43</sup>

Von diesen Studien ausgehend zeigt sich, dass eine medikamentöse Therapie gegenüber der Rhythmuskontrolle zum Erhalt, beziehungsweise zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus hinsichtlich der Reduktion der Mortalität und Morbidität unterlegen ist.

Hinsichtlich der Antikoagulation der Patienten besteht weiterhin eine unsichere Datenlage. Die erhöhte postprozedurale Thrombogenität der Ablationslinien bedingt die absolute Notwendigkeit einer Fortführung der Antikoagulation über einige Monate nach Therapie.<sup>32, 59, 65, 90</sup> Das Beenden der Therapie wird vor dem Hintergrund einer weiter bestehenden Schlaganfallwahrscheinlichkeit durch die Möglichkeit eines dann asymptomatisch wiederkehrenden Vorhofflimmerns kontrovers diskutiert. Zusätzlich steigt das individuelle Risiko der Patienten durch die Genese weiterer Risikofaktoren und die Alterszunahme im Verlauf.<sup>14</sup>

Inzwischen ist aus mehreren Studien bekannt, dass die Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die nach einer Operation im Vorhofflimmern sind, ein signifikant schlechteres Langzeit-Überleben als die Patienten im Sinusrhythmus haben.<sup>14</sup>

## 1.5 Behandlung von Vorhofflimmern

Im Rahmen der Rhythmuskontrolle mit Ziel der Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung.

Bei der nicht-invasiven Methode wird die Kardioversion durch medikamentöse (Antiarrhythmika) und elektrischer Therapie hergestellt.

Zu den invasiven Methoden zählen die Katheterablation und die chirurgische Ablation mit Modifikationen der Cox-Maze-Prozedur.

Hauptdomäne der Katheterablation ist das paroxysmale Vorhofflimmern. Chirurgische Ablationen werden bei allen Entitäten des Vorhofflimmerns vor allem mit begleitender kardialer Grunderkrankung durchgeführt. Zwar werden auch Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit gutem Erfolg chirurgisch therapiert, jedoch sind hauptsächlich im chirurgischen Patientengut Hochrisiko-Patienten mit persistierendem oder lang anhaltendem persistierendem Vorhofflimmern vertreten, die katheterinterventionell mit nicht zufriedenstellendem, chirurgisch mit besserem Erfolg therapiert werden können.<sup>27, 45, 53, 54</sup>

Entscheidend ist hier das „nihil nocere“ Prinzip: Nur wenn sichergestellt ist, dass eine chirurgische Ablation nicht mehr schadet als sie nützt, kann sie ohne Bedenken dem geplanten chirurgischen Eingriff hinzugefügt werden. Da der Nutzen der additiven chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns inzwischen vielfach belegt ist (siehe **Tabelle 4**), ist die Schwelle, dem Patienten eine solche Ablation vorzuschlagen, geringer geworden.

## **1.5.1 Ablationstechniken**

### **1.5.1.1 Pulmonalvenenisolation**

Mittels Katheter (beziehungsweise chirurgischen Ablationsgeräten) werden direkt am Pulmonalvenen-Ostium die punktuellen Läsionen oder Ablationslinien als sogenannte segmental-ostiale Pulmonalvenen-Ablation durchgeführt.<sup>34</sup> Die Pulmonalvenenisolation wird chirurgisch durch Ablationslinien entlang der Pulmonalvenen und der Vorhöfe mit dazugehörigen Verbindungslinien (Box-Läsion) durchgeführt. Hierbei wird die Ablationslinie im atrialen Myokard gelegt, um auch kurze in die Pulmonalvenen einsprossende Muskelausläufer zu erreichen und eine Stenose der Pulmonalvenen zu vermeiden.<sup>14</sup>

### **1.5.1.2 Substratmodifikation**

Als Erweiterung der isolierten, segmental-ostialen Pulmonalvenen-Ablation, werden hier entweder epikardial chirurgisch unter Sicht oder unter Zuhilfenahme von elektroanatomischen Mapping katheterinterventionell zirkuläre Läsionen um die Pulmonalvenen-Ostien und lineare Ablationslinien im linken Atrium gesetzt.<sup>68</sup> Einzelne mittels intrakardialem EKG identifizierte autonome Foki werden gezielt ablatiert.<sup>14</sup>

Diese Kombination von Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation ist die häufigste angewandte kathetergestützte und chirurgische Prozedur bei paroxysmalem Vorhofflimmern.

### **1.5.1.3 Plexus-Ablation**

Die atrialen, epikardialen Plexus sind ausschließlich der chirurgischen Behandlung zugänglich. Hierbei wird die autosomale Innervation der vier Plexus (oberes linkes, unteres linkes, vorne rechtes und hinten linkes Ganglion), die im epikardialen Fettgewebe an der Grenze zu den Pulmonalvenen liegen, mittels Kryoablation oder Radiofrequenzablation unterbrochen. Ein späteres neuronal-axonales Aussprossen und eine resultierende Re-Innervation kann das Wiederauftreten von Vorhofflimmern begünstigen.<sup>14</sup>

## **1.5.2 Energiequellen**

### **1.5.2.1 Radiofrequenzenergie**

Dies ist die am häufigsten eingesetzte Energiequelle in der Ablationstherapie sowohl in der Katheterablation wie auch in der Chirurgie mit dem Ziel, eine möglichst große und dabei kontrollierte Nekrosezone zu erzeugen. Die dafür konzipierten Ablationsgeräte können bis 200 Watt leisten. Das Gewebe wird einer radiofrequenzinduzierten Erhitzung durch das Ablationsgerät ausgesetzt. Die Hitze führt zur Zellschädigung, um eine primäre transmurale Läsion durch Nekrose zu erzeugen. Die durch die Hitze weiter induzierte zelluläre Apoptose des umliegenden Gewebes führt dann zu einer weiteren transmuralem Vernarbung.<sup>14</sup>

### **1.5.2.2 Kryoablationsenergie**

Kryoablationssysteme arbeiten mit flüssigem Stickstoff/Stickoxid. Dieser wird unter Druck in die Katheterspitze beziehungsweise Katheterballon des Ablationsbestecks gepresst, wo es sich in Gas umwandelt. Auf Grund dieser Umwandlung kommt es zur Kühlung/Vereisung des darunterliegenden Gewebes mit Zerstörung der zellulären Integrität und damit Nekrose durch Eiskristalle. Die hierdurch induzierte Gewebsnekrose führt ebenfalls zu einer bindegewebigen Narbe und damit zur Unterbrechung der elektrischen Zellaktivität. Diese Technik wird sowohl in der interventionellen Katheterablation als auch in der chirurgischen Ablation eingesetzt.<sup>14</sup>

### **1.5.2.3 Andere Energiequellen**

Auch andere Energiequellen wurden zur Induktion myozellulärer Nekrose genutzt. Hierzu wurden Ultraschall-, Laser- und Mikrowellenablationssysteme klinisch eingesetzt. Diese Systeme nehmen im klinischen Alltag aktuell einen untergeordneten Stellenwert ein.<sup>14</sup>



### 1.5.3 Entwicklung chirurgischer Behandlungen des Vorhofflimmerns

Vor dem Bild der bis in die 1980er Jahre des 20. Jahrhunderts zumeist palliativen Therapiestrategie mit Frequenzkontrolle bei der Behandlung des Vorhofflimmerns stellte Cox 1987 ein chirurgisches Verfahren die sogenannte Maze-I-Prozedur (Maze englisch entspricht Irrgarten) als kuratives Verfahren<sup>21</sup> vor. Dieses Verfahren beschreibt die Durchführung, der von ihm vorgeschlagenen Kompartimentierung beider Vorhöfe mittels einer kompletten Durchtrennung und Wiedervereinigung des Vorhofgewebes („cut and sew“-Technik). Die Prozedur besteht in einer Reihe von Inzisionen im Bereich der Wand des linken und rechten Vorhofes nach vorgegebenem Muster. Die Arbeitsgruppe berichtete von einer Erfolgsrate von etwa 99%. Diese hervorragenden Ergebnisse konnten jedoch von anderen Arbeitsgruppen bei gleicher Operationstechnik nicht reproduziert werden.<sup>81</sup>

Ausgehend von Herrn Cox' erstem Therapiekonzept wurden mit steigender klinischer Erfahrung die Linienkonzepte überarbeitet. Den unterschiedlichen Linienkonzepten liegt die Grundvorstellung einer gerichteten Erregungsleitung bei gleichzeitiger Erregungsmöglichkeit aller Vorhofabschnitte zu Grunde. Gleichzeitig sollen Reentrys durch „Sackgassen“ im Irrgarten verhindert werden. Nach unterschiedlichen durchgeführten Modifikationen ist seit 1991 die Cox-Maze-III der Goldstandard zur chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns.<sup>21</sup> Trotz dieser sehr guten Resultate verhinderten die Komplexität und der große, zusätzliche intraoperative Zeitaufwand die weitverbreitete Anwendung des Maze-Verfahrens zur chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns.

Durch Anpassung der Linienstruktur an den elektrophysiologischen Erkenntnisgewinn finden sich stets klinische Modifikationen. Heute werden invasive Methoden der kardiologischen Rhythmologie und mit erhöhter Erfolgsrate chirurgische Methoden als kombinierte oder alleinstehende kurative Methode mit Wiederherstellung eines Sinusrhythmus im klinischen Alltag angewendet; wie die Arbeitsgruppe um Weimer<sup>101</sup> die Cox-Maze-IV-Prozedur. In den vergangenen Jahren wurden Ablationsinstrumente entwickelt, welche die Induktion transmuraler Läsionen durch Inzisionen der ursprünglichen Cox-Maze-III-Prozedur ersetzen. Um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen, wurde eine Vielzahl von Methoden entwickelt, die die Anwendung von chirurgischen Schnitttechniken<sup>21, 22</sup> bis hin zur Anwendung von

Kälte, Radiofrequenzablation, Hitze und Ultraschall reichen<sup>18, 74</sup>. Die Anwendung und Effizienz zur Verbesserung des postoperativen Therapieergebnisses des Maze-Verfahrens wurde in einer Vielzahl unterschiedlicher Kombinationen mit operativen Prozeduren der Mitralklappenchirurgie<sup>64</sup>, der aortokoronaren Bypasschirurgie<sup>63</sup> und der Aortenklappenchirurgie<sup>62</sup> gezeigt. Bei heutzutage minimalisiertem operativen Risikoprofil und miniaturisierten Zugängen kann die Therapie des Vorhofflimmerns auch als alleinstehende endoskopische chirurgische Prozedur (stand-alone-Prozedur) mit hoher Erfolgsrate durchgeführt werden.<sup>56</sup>

Wir verwendeten in unserer Studie ein modifiziertes Cox-II-ähnliches Linienkonzept.<sup>22</sup>

Letztlich bedingt die optimierte Therapie des Vorhofflimmerns bei unseren Patienten mit einer komplexen elektrophysiologischen Pathophysiologie die enge Zusammenarbeit von Elektrophysiologen und Kardiochirurgen, um in gegenseitiger Abstimmung einen optimierten Therapieerfolg für unsere gemeinsamen Patienten zu erreichen.

## **1.6 Indikationen zur Therapie des Vorhofflimmerns**

Die Primärindikation zur Therapie des Vorhofflimmerns ist die Symptomatik des Patienten. Somit ist die Entscheidung zur Therapie bei primär asymptomatischen Patienten schwierig und muss auf Sekundärparametern beruhen.<sup>14</sup>

Die in **Tabelle 3** angegebenen Indikationen nehmen hierauf Rücksicht und geben Empfehlungen zur chirurgischen und katheterinterventionellen Therapie des Vorhofflimmerns.

Die Einteilung der Indikation basiert auf der Typisierung des Vorhofflimmerns. Neben medizinisch technischen Aspekten geht auch der Wunsch des Patienten, hinsichtlich der bevorzugten Prozeduroption nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile ein. Auch der Zeitpunkt (paroxysmales / persistierendes Vorhofflimmern) der Durchführung einer der Prozeduren muss erörtert werden. Eine ausführliche Anamnese, Diagnostik und Aufklärung des Patienten machen die Festsetzung eines optimalen Zeitpunktes möglich.<sup>14</sup>

**Tabelle 3:** Indikationen zur Katheterablation und zur chirurgischen Ablation

| Indikationen   | Klasse | Level |
|--|--------|-------|
| <u>Indikationen zur Katheterablation</u>   |        |       |
| <b><u>Symptomatisches refraktäres VHF oder Medikamenten-Intoleranz gegenüber mindestens einem Klasse-I oder Klasse III Antiarrhythmikum:</u></b> |        |       |
| Paroxysmal: ist empfohlen  | I      | A     |
| Persistierend: ist vernünftig  | IIa    | B     |
| Lang anhaltendes persistierendes: kann in Betracht gezogen werden  | IIb    | B     |
| <b><u>Im Vorfeld symptomatisches VHF mit Initiation der Antiarrhythmika:</u></b>   |        |       |
| Paroxysmal: ist vernünftig   | IIa    | B     |
| Persistierend: kann in Betracht gezogen werden   | IIb    | C     |
| Lang anhaltendes persistierendes: kann in Betracht gezogen werden  | IIb    | C     |
| <u>Indikationen bei begleitender chirurgischen Ablation:</u>   |        |       |
| <b><u>Symptomatisches refraktäres VHF oder Medikamenten-Intoleranz gegenüber mindestens einem Klasse-I oder Klasse III Antiarrhythmikum:</u></b> |        |       |
| Paroxysmal: ist vernünftig, wenn sich Patient eine Operation anderer Ursachen unterzieht   | IIa    | C     |
| Persistierend: ist vernünftig, wenn sich Patient eine Operation anderer Ursachen unterzieht  | IIa    | C     |
| Lang anhaltendes persistierendes: ist vernünftig, wenn sich Patient eine Operation anderer Ursachen unterzieht                                   | IIa    | C     |
| <b><u>Im Vorfeld symptomatisches VHF mit Initiation der Antiarrhythmika:</u></b>   |        |       |
| Paroxysmal: ist vernünftig, wenn sich Patienten eine Operation anderer Ursachen unterziehen  | IIa    | C     |
| Persistierend: ist vernünftig, wenn sich Patienten eine Operation anderer Ursachen unterziehen   | IIa    | C     |
| Lang anhaltendes persistierendes: kann in Betracht gezogen   |        |       |

|  |     |   |
|--|-----|---|
| werden, wenn sich Patient eine Operation anderer Ursachen unterziehen  | IIb | C |
| <i>Indikation für Stand-alone chirurgische Ablation:</i>   |     |   |
| <b><u>Symptomatisches refraktäres VHF oder Medikamenten-Intoleranz gegenüber mindestens einem Klasse-I oder Klasse III Antiarrhythmikum:</u></b>                         |     |   |
| Paroxysmal: kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Katheterablation nicht gescheitert ist, der Patient aber eine chirurgische Therapie wünscht                       | IIb | C |
| Paroxysmal: kann in Betracht gezogen werden, wenn eine oder mehrere Katheterablationen gescheitert sind  | IIb | C |
| Persistierend: kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Katheterablation nicht gescheitert ist, der Patient aber eine chirurgische Therapie wünscht                    | IIb | C |
| Persistierend: kann in Betracht gezogen werden, wenn eine oder mehrere Katheterablationen gescheitert sind   | IIb | C |
| Lang anhaltendes persistierendes: kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Katheterablation nicht gescheitert ist, der Patient aber eine chirurgische Therapie wünscht | IIb | C |
| Lang anhaltendes persistierendes; kann in Betracht gezogen werden, wenn eine oder mehrere Katheterablationen gescheitert sind  | III | C |
| <b><u>Im Vorfeld symptomatisches VHF mit Initiation der Antiarrhythmika:</u></b>   | III | C |
| Paroxysmal: nicht empfohlen  | III | C |
| Persistierend: nicht empfohlen   |     |   |
| Lang anhaltendes persistierendes: nicht empfohlen  |     |   |

## 1.7 Definitionen des Therapieerfolges

Die Definitionen des Therapieerfolges nach Ablation werden unterschieden in: Bewertung des Zeitpunktes und Typisierung des Erscheinens des Vorhofflimmerns.

Unter der Bewertung des Zeitpunktes des Therapieerfolges werden der Ein-Jahres-Therapieerfolg, der klinische (Teil-) Therapieerfolg und der Langzeittherapieerfolg zusammengefasst. Der **Ein- (Halb-) Jahres-Therapieerfolg** wird definiert als Freiheit von Vorhofflimmern (Vorhofflattern/atriale Tachyarrhythmie) im Zeitraum von drei Monaten bis ein Jahr nach Ablation. Unter dem **Langzeittherapieerfolg** versteht man die Freiheit von Vorhofflimmern- (Vorhofflattern-/atriale Tachyarrhythmie-) Wiederkehr zwischen drei bis 36 Monaten Follow-up-Zeitraum.<sup>14</sup>

Die Typisierung des Erscheinens des Vorhofflimmerns ist als **wiederkehrendes Vorhofflimmern** definiert. Darunter versteht man Vorhofflimmern (Vorhofflattern/atriale Tachyarrhythmie) von mindestens 30 Sekunden Dauer, das im 12-Kanal-EKG oder Langzeitmonitoring dokumentiert werden kann. Wiederkehrendes Vorhofflimmern (Vorhofflattern/atriale Tachyarrhythmie) tritt häufig in der Postablationsphase (bis zu drei Monaten nach Ablation) auf und sollte nicht als Therapie-Versagen gewertet werden.<sup>14</sup>

Die postprozeduralen Phasen der Wiederkehr des Vorhofflimmerns werden hinsichtlich der Art und zeitlichen Auftretens in ein **Früh-wiederkehrendes Vorhofflimmern** (Episoden innerhalb der ersten drei Monaten nach Ablation), eine **Vorhofflimmer-Wiederkehr** (Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach drei Monaten postprozedural) und in ein **Spät-wiederkehrendes Vorhofflimmern** (Wiederkehr von Vorhofflimmern nach zwölf Monaten postprozedural) eingeteilt.<sup>14</sup>

Der Expertenkonsens zum Therapie-Regime des Vorhofflimmerns geht wie oben beschrieben davon aus, dass auch bei erfolgreich therapierten Patienten rezidivierende, kurze Phasen von Vorhofflimmern wiederkehren. Aus diesem Grund definieren wir als Sinusrhythmus in unserer Studie, im Einklang mit diesem Expertenkonsenses, ein dokumentiertes Vorhofflimmerintervall, im Eventrekorder, von maximal 3%, das nicht länger als sechs Minuten anhält.<sup>14</sup>

Die Freiheit von Vorhofflimmern legen wir ebenfalls im Einklang mit dem Expertenkonsensus fest. Hier gilt das Auftreten von rezidivierenden

Vorhofflimmerintervallen (im Eventrekorder) von maximal 10% als Freiheit von Vorhofflimmern und Vorhofflimmerintervalle von mehr als 10% als persistierendes („chronisches“) Vorhofflimmern. Mittels der Auswertung durch die Software des Eventrekorders wird der Anteil des Überwachungszeitraums, dem der Patient im Vorhofflimmern zeigt, in unserer Studie in Prozent angegeben.

Unter dem Begriff Freiheit von Vorhofflimmern werden alle Herzrhythmen zusammengefasst, die entweder durch eine permanente Stimulation über ein Schrittmachersystem erfolgt oder Herzrhythmen, die eine Dauer von kleiner als 30 Sekunden von Vorhofflimmer-Episoden im Rhythmusstreifen/Langzeitmonitoring aufweisen.

## **1.8 EKG- Monitoring periprozedural**

Zur Überwachung des Herzrhythmus gibt es unterschiedliche Monitoring-Verfahren. Das Übliche ist das 12-Kanal-EKG und das Langzeit-EKG (vereinzelt auch bis zu sieben Tagen anwendbar), die als nicht-kontinuierliche Monitoring Verfahren eingeteilt werden. Implantierbare Eventrekorder oder externe Langzeitmonitoring-Devices werden als kontinuierliche Monitoring Verfahren zusammengefasst.<sup>14</sup>

Die Vorteile der nicht-kontinuierlichen Monitoring-Systeme sind einfaches Handling und die Verfügbarkeit. Nachteile sind eine überschätzte Sinusrhythmusrate und niedrigere Ergebnisse im Auffinden von asymptomatischem Vorhofflimmern-Phasen.

Vorteile der kontinuierlichen Monitoring-Systeme liegen in der lückenlosen Dokumentation des tatsächlichen Herzrhythmus und somit auch Aufdecken von asymptomatischem Vorhofflimmern. Nachteile sind beim externen Langzeitmonitoring das Handling für den Patienten, beziehungsweise beim implantierbaren Eventrekorder, der dafür benötigte chirurgische Aufwand. Dieser Aufwand besteht nur bei der interventionellen Ablationsmethode, da der Eventrekorder über den zur Operation benötigten chirurgischen Zugang implantiert wird. Die Explantation dieses Systems ist unter lokaler Anästhesie ambulant möglich und stellt einen relativ geringen chirurgischen Aufwand dar.<sup>14</sup> Diese Ergebnisse sind in verschiedenen Arbeitsgruppen (Ziegler<sup>105</sup>, Beukema<sup>10</sup>) aufgezeigt worden.

Vor der durchzuführenden Ablationstherapie dient das 12-Kanal-EKG vor allem zur Diagnostik des Vorhofflimmerns und möglicher Einteilung der Entität (paroxysmal, persistierend, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern). Postprozedural dient das EKG-Monitoring vor allem im Studien-Follow-up zur Evaluierung der Nachsorge der Patienten hinsichtlich möglichen Wiederauftretens des Vorhofflimmerns, der Optimierung der medikamentösen Therapie, der Aufdeckung von asymptomatischen Vorhofflimmernern und zur Beurteilung der Effektivität der durchgeführten Prozedur.<sup>14</sup>

## **1.9 Ergebnisse verschiedener Techniken nach Ablation**

In **Tabelle 4** stehen sich die Therapieerfolge einzelner Studien der Katheterablation und der chirurgischen Ablation gegenüber. Daraus kann man ableiten, dass die Hauptdomäne der Katheterablation das paroxysmale Vorhofflimmern, mit zufriedenstellenden Resultaten, ist. Chirurgische Ablationen werden bei allen Entitäten des Vorhofflimmerns, vor allem mit begleitender kardialer Grunderkrankung mit zufriedenstellenden Resultaten durchgeführt.

**Tabelle 4** Outcome von kathetergestützter oder chirurgischer Ablation

| Studien (Autor)        | Typ des VHF    | Kathet. Ablation Erfolg (%) | Chirurg. Ablation Erfolg (%) | Technik: Kryo | Technik: Radiofrequenz | andere | Bemerkung   |
|------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|------------------------|--------|---|
| Pappone et al (2006)   | Paroxy.        | 86                          | -                            | -             | X                      |        | prospektiv randomisiert   |
| Packer et al (2010)    | Paroxy.        | 89                          | -                            | X             | -                      |        | Metaanalyse, V.a. junge, weiße Männer   |
| Kojodjojo et al (2010) | Persist.       | 48                          | -                            | X             | -                      |        | nicht randomisiert  |
| Hayward et al (2011)   | Persist.       | 47                          | -                            | -             | X                      |        | Metaanalyse, Persistierend + langanhaltend persistierend als nicht paroxysmal gezählt |
| Tilz et al (2010)      | Lang. persist. | 43                          | -                            | -             | X                      |        | retrospektiv, nicht randomisiert, PVI+CFAEs   |
| Hayward et al (2011)   | Lang. persist. | 47                          | -                            | -             | X                      |        | Metaanalyse, PVI+CFAEs  |
|                        |                |                             |                              |               |                        |        |   |
| Prasad et al (2003)    | Paroxy.        | -                           | 96                           | -             | X                      |        | retrospektiv, Langzeitergebnis  |
| Schuetz et al (2003)   | Persist.       | -                           | 80                           | -             |                        | X      | retrospektiv, Ablation mit Mikrowellen  |
| Damiano et al (2011)   | Persist.       | -                           | 89                           |               | X                      |        | prospektiv, 42% der Pat. Parox. und 58% persis. VHF                                   |
| Gammie et al (2009)    | Persist.       | -                           | 60                           | X             | -                      | -      | retrospektiv  |
| Nakamura et al (2010)  | Lang. persist. | -                           | 74                           | X             | -                      | -      | retrospektiv, Präop. Rhythmus aus 73% perm. + 27% paroxsm.                            |

VHF = Vorhofflimmern; Paroxy. = paroxysmales Vorhofflimmern; Persist. = Persistierendes Vorhofflimmern; lang. Persist. = langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern; PVI = Pulmonalvenenisolation; CFAE = Complex fractionated atrial electrogram



## 1.10 Aufgabestellung

Die Abschätzung der klinischen Ergebnisse der Patienten nach durchgeführter Maze-Prozedur leidet an mangelnder statistischer Aussagekraft durch eine weite methodische Vielfalt, Unterschiede der Patientencharakteristika, uneinheitliche Klassifikation des Vorhofflimmerns und multipler, differenter Studienansätze und nicht zuletzt auch an einer in der Summe noch geringen einheitlichen Patientenzahl.<sup>80</sup>

Zielsetzung dieser Studie ist das Erarbeiten einer Evidenz für das postprozedurale Outcome unserer Patienten und hieraus die Etablierung eines Standards klinischer Prozeduren. Hierbei soll die Identifizierung alters- und morbiditätsassoziierter Prognosemarker eine Standardisierung der chirurgischen Therapie und die Intensivierung der ambulanten Nachsorge mit Optimierung des langfristigen Therapieerfolges unserer Patienten erarbeitet werden.

Die Dokumentationsgüte nach Ablation hängt vor allem von der Qualität der klinischen Nachsorge und der Intensität und Kontinuität des Monitoringverfahrens ab. Die beste Validierung der Ergebnisse wird unter lückenlosem Monitoring der Patienten in der Nachsorge erzielt.<sup>2, 11, 38</sup>

Hieraus ergeben sich folgende Fragen:

- 1) Wie ist das Outcome für Patienten nach chirurgischer Ablation mit paroxysmalem, persistierendem und lang anhaltendem persistierendem Vorhofflimmern (beide Entitäten in der Studien zusammengefasst als „chronisches“ Vorhofflimmern)?
- 2) Gibt es präoperative Prognosemarker, die das Vorhofflimmern begünstigen?
- 3) Kann durch das postoperative Monitoring eine Therapieoptimierung erreicht werden?
- 4) Wie entwickeln sich Outcome-Parameter wie Überleben, Schlaganfälle, Blutungen und die Lebensqualität im weiteren postklinischen Verlauf?

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Von Oktober 2010 bis April 2012 wurden prospektiv im Sinne des „all-comers“-Studiendesigns alle Patienten unserer Klinik mit Vorhofflimmern jeder Zeitdauer und Genese einer additiven Vorhofablation (Maze-Prozedur) zusätzlich zur operativen Therapie der Primärdiagnose unterzogen.

Da die Definition präoperativer Prädiktoren zum Therapieerfolg der Maze-Prozedur Zielsetzung der Untersuchung ist, wurden grundsätzlich alle Vorhofflimmer-Patienten für eine Maze-Prozedur geplant.

Allerdings mussten diejenigen Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden, die eine Notfalloperation erhielten. Auch Patienten mit einer fehlenden Einwilligungsfähigkeit, die eine Teilnahmefähigkeit an Follow-up Untersuchungen unwahrscheinlich erscheinen ließen, mussten ausgeschlossen werden. Ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Vorhofdiameter über 70 mm.

Das Studiendesign ist durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus Liebig Universität Giessen am 02.08. 2007 positiv begutachtet worden (AZ 115/07).

Wir verwenden routinemäßig den implantierbaren Elektrokardiogramm (EKG)-Monitor (Eventrekorder) Medtronic Reveal XT, der schon intraoperativ in subkutaner Lage parasternal links eingesetzt wird (siehe hier auch **Abbildung 3**). Die Nachsorgetermine mit Auslesen des Gerätes und Bearbeitung des Speichers erfolgen in unserer Ambulanz.

Die Termine werden nach sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten postoperativ vorgesehen. Dabei wird jeweils eine Kontrolle mittels EKG und Eventrekorderabfrage; jährlich eine Echokardiographie durchgeführt. Neben der klinischen Betreuung der Patienten werden die intraoperativ gewonnenen Myokard- und Serumproben weiter hinsichtlich Expressionsprofilen und Funktion analysiert. Das Vorhofflimmern wird bei der Operationsplanung berücksichtigt und bei Patienten mit einer Vorhofgröße von kleiner 70 mm Durchmesser eine Maze-Prozedur mit Radiofrequenzablation oder Kryoablation

durchgeführt. Die Aktivierung und Programmierung des Eventrekorders erfolgte intraoperativ nach der **Standardschemata-tabelle 1**.

Im untersuchten Studienzeitraum wurden 72 Patienten, davon 52 männliche und 20 weibliche Patienten, im Alter von 43-88 Jahren eingeschlossen. Die einzelnen Patientencharakteristika sind in **Tabelle 5** und **Tabelle 6** aufgelistet.

**Tabelle 7** gibt Auskunft über die vereinzelt Operationsverfahren, denen sich die eingeschlossenen Patienten elektiv unterzogen haben.

Die präoperative medikamentöse Therapie der Patienten wurde zunächst übernommen und im Verlauf individuell und nach Ausschluss von Kontraindikationen fortgesetzt oder ergänzt. Über die präoperative medikamentöse Therapie im Einzelnen gibt **Tabelle 8** Auskünfte.

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika 1

| N = 72                          | Anzahl (n) | %         |
|---------------------------------|------------|-----------|
| Männlich                        | <b>52</b>  | <b>72</b> |
| Weiblich                        | <b>20</b>  | <b>28</b> |
| Parox. Vorhofflimmern (n)       | <b>23</b>  | <b>32</b> |
| Chron. Vorhofflimmern (n)       | <b>49</b>  | <b>68</b> |
| Apoplex (n)                     | <b>7</b>   | <b>10</b> |
| Schrittmacherimplantationen (n) | <b>4</b>   | <b>6</b>  |

**Tabelle 6:** Patientencharakteristika 2

| N = 72                               | Median (Wert) | minimal- maximal   |
|--------------------------------------|---------------|--------------------|
| Alter (Jahre – median)               | <b>73</b>     | <b>43-88</b>       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> - median)     | <b>27,9</b>   | <b>19,60-39,35</b> |
| EF (% - median)                      | <b>60</b>     | <b>15-84</b>       |
| Linker Vorhofdiameter ( mm – median) | <b>51</b>     | <b>33-70</b>       |
| EuroScore ( median)                  | <b>6</b>      | <b>1-20</b>        |
| CHADS <sub>2</sub> -SCORE (median)   | <b>2</b>      | <b>0-6</b>         |

**Tabelle 7:** durchgeführte Operationsverfahren

| <b>Operationsart<br/>(*)</b> | <b>Anzahl (n)</b> | <b>Aortenklammzeit<br/>(minimal-maximal in<br/>min.)/ (Median)</b> | <b>Bypasszeit<br/>(minimal-maximal in<br/>min.)/ (Median)</b> |
|------------------------------|-------------------|--|---|
| <b>ACVB</b>                  | <b>38</b>         | <b>15-108/ (94)</b>  | <b>70-149/ (109)</b>  |
| <b>MK</b>                    | <b>6</b>          | <b>50-123/ (102,5)</b>   | <b>92-180 / (169)</b>   |
| <b>AK</b>                    | <b>6</b>          | <b>47-73/ ( 66,5)</b>  | <b>91-131/ (115,5)</b>  |
| <b>Asc. E.</b>               | <b>1</b>          | <b>83</b>  | <b>128</b>  |
| <b>ACVB-PFO</b>              | <b>1</b>          | <b>68</b>  | <b>125</b>  |
| <b>ACVB-MK</b>               | <b>4</b>          | <b>90-162/ (90)</b>  | <b>118-224/ (151)</b>   |
| <b>ACVB-AK</b>               | <b>8</b>          | <b>40-179/ (79)</b>  | <b>99-294/ (125)</b>  |
| <b>ACVB-Carotis</b>          | <b>1</b>          | <b>28</b>  | <b>97</b>   |
| <b>ACVB-AK-<br/>Asc.E.</b>   | <b>1</b>          | <b>143</b>   | <b>209</b>  |
| <b>ACVB-TK</b>               | <b>1</b>          | <b>20</b>  | <b>95</b>   |
| <b>MK-TK</b>                 | <b>3</b>          | <b>20-108/ (108)</b>   | <b>95-197/ (147)</b>  |
| <b>AK-Asc.E.</b>             | <b>1</b>          | <b>81</b>  | <b>120</b>  |
| <b>AK-MK</b>                 | <b>1</b>          | <b>84</b>  | <b>121</b>  |

**Tabelle A:** \* ACVB = Aortokoronarer Bypass, MK= Mitralklappenersatz-/rekonstruktion, AK= Aortenklappenersatz-/ rekonstruktion, Asc.E.= Ascendensersatz, PFO = Persistierendes Foramen ovale, Carotis = Carotisendarterektomie, TK= Trikuspidalklappenersatz-/rekonstruktion.

**Tabelle 8:** Präoperative medikamentöse Therapie

| <b>Medikament</b>              | <b>Präoperativ</b> | <b>In %</b> |
|--------------------------------|--------------------|-------------|
| <b>β-Blocker</b>               | <b>62</b>          | <b>86</b>   |
| <b>Amiodaron</b>               | <b>4</b>           | <b>6</b>    |
| <b>Anderes Antiarrythmikum</b> | <b>15</b>          | <b>21</b>   |
| <b>Phenoprocoumon</b>          | <b>35</b>          | <b>47</b>   |
| <b>Acetylsalicylsäure</b>      | <b>47</b>          | <b>65</b>   |

## 2.2 Operationstechnik

Nach Etablierung der normothermen extrakorporalen Zirkulation erfolgt die bipolare Radiofrequenz-Ablation am schlagenden Herzen. Die weiteren operativen Prozeduren werden im kardialen Arrest nach Blutkardioplegie durchgeführt. Dahingegen erfolgt die Kryoablation im Rahmen der Mitralklappeneingriffe nach Etablierung des Herzstillstandes. Wir verwenden hierzu standardisiert eine Blutkardioplegie nach Calafiore<sup>13</sup> und bei erhöhtem perioperativem Risiko (nach EuroScore) und bei Doppeleingriffen, das Blutkardioplegie-Regime nach Buckberg<sup>12</sup>.

Das Schema der verwendeten Ablationslinien in unserem Zentrum ist in **Abbildung 3** dargestellt. Hierbei erfolgt bei chronischem Vorhofflimmern eine bi-, bei paroxysmalem Vorhofflimmern lediglich eine linksatriale Ablation.

Die Ablationslinien bei der bipolaren Radiofrequenzablation werden wie folgt durchgeführt:

- 1.) Nach Anlegen des kardiopulmonalen Bypass wird am schlagenden Herzen die rechte und linke, obere und untere Pulmonalvene nach Umfahren durch die RF-Zange abladiert (so genannte Pulmonalvenenisolation).
- 2.) Das linke Vorhofsohr wird abgesetzt und mittels Prolene 4/0-Naht verschlossen. Zuvor wird eine Ablationslinie vom linken Vorhofsohr zur linken oberen Pulmonalvene angelegt.
- 3.) Diese Pulmonalvenen-Isolationslinien werden durch Ablationslinien am linken Vorhof miteinander zur sogenannten „Box-Läsion“ verbunden.

Diese Linien werden am linken Vorhof, nach Einführen der RF-Zange über eine zirkuläre Naht gesicherte Stichinzision, angelegt.

- 4.) Eine weitere Linie wird von dieser Inzision zum Mitralklappenanulus geführt (sogenanntes Miyairi-Linien-Konzept<sup>57</sup>).
- 5.) Bei zusätzlicher rechtsatrialer Radiofrequenzablation wird über eine nahtgesicherte Stichinzision eine Ablationslinie von der freien Wand des rechten Vorhofes zur oberen und unteren Vena cava gezogen. Von hier wird eine Ablationslinie zum Trikuspidalklappenanulus gesetzt.

- 6.) Nach Absetzen des rechten Vorhofohres wird eine Ablationslinie vom Absetzungsrand des Vorhofohres zur zu vorigen Ablationslinie zwischen Vena cava superior und Vena cava inferior gesetzt. Danach erfolgt der Verschluss des Vorhofes mittels Naht (Prolene 4/0).

Bei Mitralklappeneingriffen mit Eröffnen des linken Vorhofes wird eine endokardiale Kryoablation immer unter Zuhilfenahme des kardiopulmonalem Bypass durchgeführt:

- 1.) Der linke Vorhof wird wie gewohnt eröffnet. Vom unteren Rand der Atriotomie wird der Sinus coronarius aufgesucht und epikardial darüber eine Ablationslinie mit der Kryo-Sonde gesetzt.
- 2.) Danach wird endokardial eine Ablationslinie zum Mitralklappenannulus gezogen.
- 3.) Die Pulmonalvenenisolation erfolgt ebenfalls endokardial. Am Boden des linken Vorhofes wird die Kryo-Sonde um die rechte untere und obere Pulmonalvene rechts und links gelegt und abladiert. Dasselbe erfolgt mit der linken oberen und unteren Pulmonalvene.
- 4.) Das Vorhofohr wird abgesetzt und übernäht.
- 5.) Bei der biatrialen Kryoablation wird das rechte Vorhofohr abgesetzt und bevor der Vorhof übernäht wird, mittels der Kryo-Sonde endokardial die Ablationslinien zum Trikuspidalklappenannulus und zum Dach des rechten Vorhofes gesetzt.
- 6.) Endokardial wird eine Verbindungslinie entlang des Bodens des rechten Vorhofes und der unteren und oberen Hohlvene gezogen.

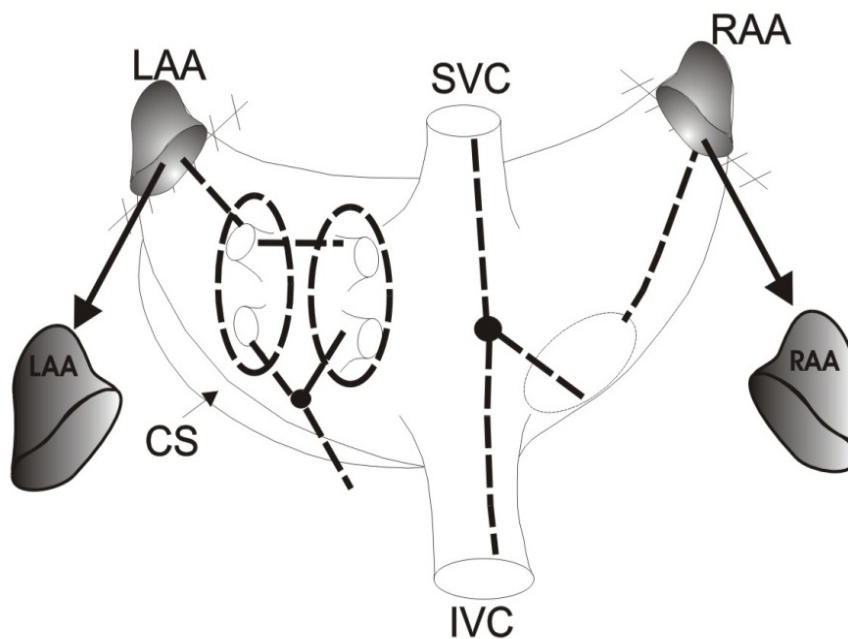
Zur Thrombembolieprophylaxe erfolgt sowohl bei der linksatrialen wie auch bei der biatrialen Ablation die atriale Appendektomie. Nach Amputation erfolgt eine Konservierung der atrialen Appendices. Zusammen mit einer Serum-Probe werden diese zu weiteren molekularen Untersuchungen im Labor analysiert.

Patienten mit Eröffnung des linken Atriums (Mitralklappenrekonstruktion) werden mittels Kryoablation endokardial (Cryo-Sonden von der Firma ATS), alle übrigen Patienten mittels temperatur- beziehungsweise Impedanz-kontrollierter

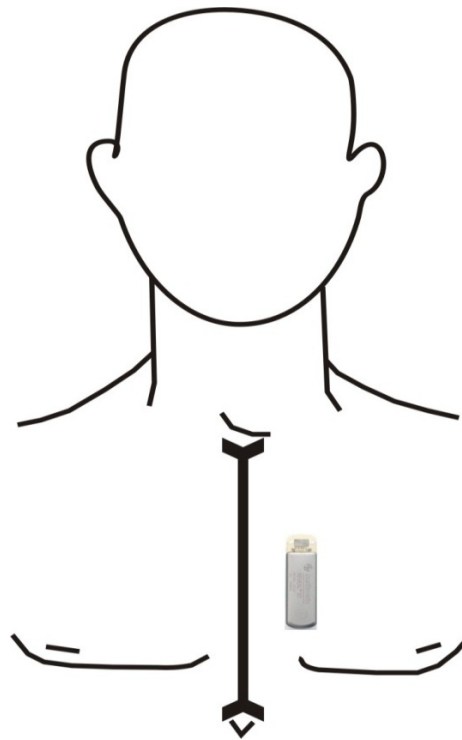
Radiofrequenzablation epikardial ((COBRA-) Revolution von der Firma Estech und Cardioblate BP von der Firma Medtronic) abladiert.

Zur weiteren Therapieerfolgskontrolle wurde allen Studienpatienten linkspektoral - subkutan (siehe **Abbildung 4**) ein Eventrekorder REVEAL XT (Firma Medtronic) implantiert.

**Abbildung 3:** Ablationslinien: Ablationslinien links- und rechtsatrial, epikardiale Ablation, dargestellt als gestrichelte Linien (LAA: linkes Herzohr; RAA: rechtes Herzohr, CS: Koronarsinus, SVS: obere Hohlvene; IVS: untere Hohlvene)



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der Eventrekorderplatzierung links parasternal





**Standardschemata-tabelle 1:** Programmierung des Eventrekorders

| <b>Parameter</b> |                  |                         |                                 |               |
|------------------|------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|
|                  | <b>Erkennung</b> | <b>EKG-Aufzeichnung</b> | <b>Intervall (Freq.)</b>        | <b>Dauer</b>  |
| FVT              | Ein              | Ein                     | 260 ms (231 min <sup>-1</sup> ) | 30/40 Schläge |
| VT               | Ein              | Ein                     | 340 ms (176 min <sup>-1</sup> ) | 16 Schläge    |
| Asystolie        | Ein              | Ein                     |                                 | 3 Sek         |
| Brady            | Ein              | Ein                     | 2000 ms (30 min <sup>-1</sup> ) | 4 Schläge     |
| Symptome         | Ein              | Drei Episoden - 7.5 min |                                 |               |

|       | <b>Erkennung</b> | <b>EKG-Aufzeichnung</b> | <b>EKG speichern von</b> |
|-------|------------------|-------------------------|--------------------------|
| AT/AF | Nur AF           | Ein                     | Alle Episoden            |

**Wahrnehmung**

|                                   |                  |
|-----------------------------------|------------------|
| Empfindlichkeit                   | 0.035 mV (35 µV) |
| Ausblendzeit nach Wahrnehmung     | 150 ms           |
| Abfallverzögerung der Wahrnehmung | 150 ms           |

**Zusätzliche Kriterien**

|                        |  |                          |
|------------------------|--|--------------------------|
| <b>VT-Erkennung</b>    |  |                          |
| VT-Stabilität          |  | Aus                      |
| VT-Onset               |  | Aus                      |
| <b>AT/AF-Erkennung</b> |  |                          |
| Art                    |  | Nur AF                   |
| AF-Erkennung           |  | mittlere Empfindlichkeit |
| Ektopie-Zurückweisung  |  | Aus                      |

**Patient Assistant Setup**

|   |     |
|---|-----|
| Gerätebatterie schwach                                      | Aus |
| Max. Anz. Episoden bei Symptomen (Patientenangabe) erreicht | Aus |
| Max. Anz. Auto. Episodenspeicherung erreicht                | Aus |

|           | <b>Aktiv.</b> | <b>Dauer bis Warnung</b> | <b>V. Freq.</b> |
|-----------|---------------|--------------------------|-----------------|
| FVT/VT    | Aus           | Alle FVT/VT Episoden     | Alle            |
| Asystolie | Aus           | Alle Asystolie-Episoden  |                 |
| Brady     | Aus           | Alle Brady-Episoden      |                 |

|                                  | <b>Aktiv.</b> | <b>Burden</b> | <b>V. Freq.</b>       |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| AT/AF tägl. Burden               | Aus           | 6 St.         |                       |
| Ventrikuläre Freq. während AT/AF | Aus           | 6 St.         | 100 min <sup>-1</sup> |

## **2.3 Komplikationen**

Als Komplikation wird innerhalb der Studie ein postoperativer Apoplex, höhergradige Herzrhythmusstörungen, die Implantation eines Schrittmachers oder Defibrillators und Tod jeder Ursache erfasst.

Patienten, die die Einwilligung zur Studienteilnahme wieder zurückziehen, werden gesondert erfasst. Diese Patienten entfallen dem Studienprotokoll einer strukturierten Nachsorge, werden jedoch in telefonischen Kontakten hinsichtlich des Überlebens erfasst.

## **2.4 Perioperative medikamentöse Therapie**

Alle Patienten erhielten individualisiert die der Vormedikation entsprechende oder eine neu angesetzte Betablocker-Therapie. Standardisiert verwendeten wir nach Ausschluss von Kontraindikationen die Medikation mittels Metoprolol oder das präoperativ angesetzte Bisoprolol. Die weitere vorbestehende medikamentöse antiarrhythmische Therapie wurde bei fehlender Kontraindikation individuell fortgesetzt, eine Elektrolytsubstitution erfolgte nach intensivmedizinischem postoperativen Standard unter Substitution von Magnesium und Einstellung eines hochnormalen Serum-Kalium ( von 3,2 mMol/l bis 5,2 mMol/l).

Nach Studienprotokoll erhielten alle Patienten eine additive Therapie mit Amiodaron 200 mg einmal pro Tag nach Ausschluss von Kontraindikationen. Die rheologische Therapie erfolgte mittels Acetylsalicylsäure 100 mg nach Indikationsstellung und gewichtsadaptierter subkutaner Therapie mit niedermolekularem Heparin.

Vor Entlassung der Patienten erfolgte die überlappende Antikoagulation mit Phenprocoumon und einer Ziel-INR von 2,0-2,5, diese sollte für insgesamt ein halbes Jahr bis zur ersten Follow-up Untersuchung beibehalten werden. Eine Fortführung der Antikoagulation bei relevanten Nebendiagnosen (mechanischer Aortenklappenersatz, hämatologische Erkrankung) bleibt vom Studienprotokoll unberührt.

## 2.5 Stationäre und ambulante Nachuntersuchung

Nachuntersuchungen erfolgen für jeden Patienten in sechsmonatigem Intervall.

Neben der Erfassung anamnestischer Daten wird ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet, eine Serum- und eine Routinelabor-Probe entnommen und der implantierte Eventrekorder unter laufendem EKG abgelesen. Echokardiographisch bestimmen wir die Vorhof-Diameter und die linksventrikuläre Pumpfunktion in zwölfmonatigem Intervall. Als Standardeinstellung wird die lange und kurze Achse parasternal verwendet, um den Vorhof-Diameter und der apikale Vier-Kammerblick, um die linksventrikuläre Pumpfunktion nach Simpson zu bestimmen. Das M-Mode- und das B-Bild-Verfahren sowie das Dopplerverfahren werden angewendet.

## 2.6 Statistische Berechnung

Die primäre Datenerfassung erfolgte digital in Tabellenform mit Microsoft Office EXCEL 2010 für Windows © Microsoft 2010. Die statistische Analyse erfolgte mit SigmaStat for Windows Version 3.5 Build 3.5.0.54. © Systat Software 2006 und SigmaPlot for Windows Version 10.0 Build 10.0.0.54 © Systat Software 2006. Die deskriptive Analyse nominaler und numerischer Variablen erfolgte aus den Rohdaten (Mean, Median, 25%, 75% Konfidenz, Min- und Max-Werte). Der Statistische Vergleich von Variablen in zwei Gruppen erfolgte mittels t-Test. Nominale und gruppierte Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Analyse ausgewertet. Die Auswertung numerischer Variablen in mehr als zwei unterschiedlichen Gruppen erfolgte mittels Two-Way-Anova (Analysis of Variance) und Bonferroni Korrektur. Korrelationsanalysen zwischen zwei Variablen erfolgten mittels Spearman Rank Order Analyse. Regressionsanalysen einer Zielgröße und mehrerer numerischer Variablen erfolgten mittels multipler linearer Regressionsanalyse. Eine Signifikanz wurde angenommen bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von kleiner 5%, entsprechend  $p < 0,05$ .

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Präoperative Daten

Im Studienzeitraum wurden 72 Patienten eingeschlossen, davon waren 20 (28%) weibliche und 52 (72%) männliche Patienten. Im Median betrug ihr Alter 73 Jahre (43 bis 88 Jahren), ihre Größe 172 cm (152 bis 195 cm), ihr Gewicht bei 83 kg (52 bis 135 kg) und ihr BMI 27,9 kg/m<sup>2</sup> (19,6 bis 39,4 kg/m<sup>2</sup>).

Der EuroScore lag im Median bei 6 (1-20), der CHADS<sub>2</sub>-Score im Median bei 2 (0-6).

Präoperativ hatten 23 (32%) Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern, davon 16 männliche Patienten und sieben weibliche Patienten.

Die restlichen 49 (68%) Patienten litten an einem chronischem Vorhofflimmern, wobei 36 Patienten davon männlich und 13 Patienten weiblich waren.

Die präoperative Dauer des Vorhofflimmerns ist in **Tabelle 9** aufgelistet.

**Tabelle 9:** Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns in zeitlicher Abstufung

| Entität                       | Bis zu 4 Wochen | ½ Jahr   | 1 ½ Jahre | > 2 Jahre |
|-------------------------------|-----------------|----------|-----------|-----------|
| <b>Chron. Vorhofflimmern</b>  | <b>2</b>        | <b>8</b> | <b>10</b> | <b>29</b> |
| <b>Paroxys.Vorhofflimmern</b> | <b>12</b>       | <b>8</b> | <b>0</b>  | <b>3</b>  |

Insgesamt unterzogen sich 57 (79%) Patienten im Rahmen ihrer Grunderkrankung und der durchgeführten Operation einer Radiofrequenzablation und 15 (21%) Patienten einer Kryoablation.

### 3.2 Perioperative Daten

Wir erfassten den perioperativen Rhythmus der Patienten zu folgenden festgelegten Zeitpunkten:

Beginn der Operation, nach Ablation am Ende der Operation sowie zur Verlegung auf die Intensivstation und Normalstation sowie am Entlassungstag.

Zum Beginn der Operation waren zwölf (17%) der Patienten im paroxysmalen Vorhofflimmern; 50 (69%) Patienten waren im chronischen Vorhofflimmern und zehn (14%) Patienten zeigten einen Sinusrhythmus (siehe **Tabelle 10**).

Nach der Ablation mittels Radiofrequenz- oder Kryotechnik und nach Abgehen vom Kardio-pulmonalen Bypass hatten nur noch drei (4%) Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern, elf (15%) ein chronisches Vorhofflimmern und 50 (69%) Patienten wiesen einen Sinusrhythmus auf. Acht (11%) Patienten mussten mit unserem externen Schrittmachersystem stimuliert werden (siehe **Tabelle 10**).

Am Ende der Operation kurz vor Verlegung auf die Intensivstation hatten weiterhin noch 13 (18%) Patienten ein chronisches Vorhofflimmern, kein Patient wies ein paroxysmales Vorhofflimmern auf, 45 (63%) Patienten zeigten einen stabilen Sinusrhythmus und 14 (19%) Patienten mussten weiterhin mit einem externen Schrittmachersystem stimuliert werden (siehe **Tabelle 10**).

Die am Ende aller Operationsverfahren dokumentierte Aortenklemmzeit lag im Median bei 65 Minuten (zwischen 15-143 min.), die dazugehörige Bypasszeit im Median bei 167 Minuten (zwischen 125-209 min.). Die einzelnen Aortenklemmzeiten und dazugehörigen Bypasszeiten sind in **Tabelle 7** aufgelistet.

**Tabelle 10:** Rhythmusverhältnisse zu den festgelegten Zeitpunkten

| <b>N = 72</b>                           | <b>Rhythmus Op-<br/>Beginn</b> | <b>Rhythmus nach<br/>Ablation</b> | <b>Rhythmus Op-<br/>Ende</b> |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| <b>Paroxysmales<br/>Vorhofflimmern</b>  | <b>12</b>                      | <b>3</b>                          | <b>0</b>                     |
| <b>Chronisches<br/>Vorhofflimmern</b>   | <b>50</b>                      | <b>11</b>                         | <b>13</b>                    |
| <b>Sinusrhythmus</b>                    | <b>10</b>                      | <b>50</b>                         | <b>45</b>                    |
| <b>Externes<br/>Schrittmachersystem</b> | <b>0</b>                       | <b>8</b>                          | <b>14</b>                    |

### 3.2.1 Intensivmedizinische Daten

Bei Verlegung der Patienten direkt nach dem operativen Eingriff war der Rhythmus wie folgt:

Sieben (10%) Patienten zeigten erneut ein paroxysmales Vorhofflimmern, bei 22 (31%) Patienten blieb ein chronisches Vorhofflimmern bestehen, 33 (46%) Patienten waren im Sinusrhythmus und fünf (7%) Patienten wurden über ein externes Schrittmachersystem stimuliert.

Ursachen für die externe Stimulation über das Schrittmachersystem waren bei einem Patienten ein AV-Block III. Grades, bei zwei Patienten ein bradykarder Eigenrhythmus und bei einem Patient trat ein Sick-Sinus-Syndrom auf.

Ein Patient erlitt eine ventrikuläre Kammertachykardie und verstarb daran kurze Zeit später. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse noch einmal in **Tabelle 11** dargestellt.

Kurz vor Verlegung der Patienten auf die kardiovaskuläre Normalstation wurden die Herzrhythmen erneut evaluiert, wobei bei einigen Patienten Änderungen aufgetreten waren und quantitativ mehr Fälle von paroxysmalem sowie chronischem Vorhofflimmern dokumentiert wurden.

Insgesamt wiesen nun zehn (14%) der verlegten Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern auf, 29 (40%) Patienten hatten ein chronisches Vorhofflimmern, weitere 31 (43%) Patienten waren im stabilen Sinusrhythmus. Lediglich zwei (3%) Patienten erhielten wegen des dokumentierten AV-Blockes III. Grades und dem Sick-Sinus-Syndrom ein dauerhaftes Schrittmachersystem. In **Tabelle 11** sind die Ergebnisse dargestellt.

Neben dem Herzrhythmus wurden weitere Daten im intensivmedizinischen Verlauf erhoben:

Die Anzahl der transfundierten Blutprodukte, im Einzelnen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie Fresh Frozen Plasma und die Summe der Drainagenverluste. Es wurden maximal 18 Erythrozytenkonzentrate (Mittelwert 2) und maximal vier Thrombozytenkonzentrate (Mittelwert 0,87) transfundiert, die Anzahl der gegebenen Fresh Frozen Plasma war maximal 11 (Mittelwert 0,36). Die Anzahl der Patienten ohne Transfusion von Blutprodukten war 20 (28%). Die Summe der Drainagenverluste lag im Median bei 900,5 ml (zwischen 410-4390 ml) innerhalb der ersten 24 Stunden.

Die Intubationszeit betrug im Median 15,75 Stunden (5,5-148,5 Stunden).

Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Median fünf Tage (2-33 Tage) bis zur Verlegung auf die Normalstation

**Tabelle 11:** Rhythmusverhältnisse auf der ITS und bei Verlegung von ITS

| <b>N = 72</b>                           | <b>Rhythmus auf der<br/>Intensivstation</b> | <b>Rhythmus bei<br/>Verlegung von der<br/>Intensivstation</b> |
|---|---|---|
| <b>Paroxysmales<br/>Vorhofflimmern</b>  | <b>7</b>                                    | <b>10</b>   |
| <b>Chronisches<br/>Vorhofflimmern</b>   | <b>22</b>                                   | <b>29</b>   |
| <b>Sinusrhythmus</b>                    | <b>33</b>                                   | <b>31</b>   |
| <b>Ventrikuläre<br/>Tachykardie</b>     | <b>1</b>                                    | <b>1</b>  |
| <b>AV-Block III.Grades</b>              | <b>1</b>                                    | <b>0</b>  |
| <b>Bradykardie</b>                      | <b>2</b>                                    | <b>0</b>  |
| <b>Sick-Sinus-Syndrom</b>               | <b>1</b>                                    | <b>1</b>  |
| <b>Externes<br/>Schrittmachersystem</b> | <b>5</b>                                    | <b>0</b>  |



### 3.2.2 Daten aus dem stationären Verlauf der Normalstation

Nach Verlegung der Patienten von der Intensiv- auf die Normalstation wurde erneut der Rhythmusstatus erhoben.

Entsprechend klinischer Indikation therapierten wir mittels kalkulierter Gaben von Beta-Blockern und/oder Amiodaron.

Bei drei (4%) der Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern, bei 28 (39%) der Patienten ein chronisches Vorhofflimmern und bei 29 (40%) der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus dokumentiert. Bei den zwei (3%) Patienten mit zuvor implantiertem Schrittmachersystem zeigte sich ein Schrittmacher-EKG im regulären DDD-Modus. (graphische Auskunft gibt **Tabelle 12**).

Zwei (3%) Patienten zeigten im stationären Verlauf vor Entlassung eine neu aufgetretene Herzrhythmusstörung. Bei einem Patienten trat ein AV-Block III Grades auf, ein weiterer Patient zeigt eine Bradykardie. Beide mussten mit einem internen Schrittmachersystem versorgt werden.

Zum Zeitpunkt der Entlassung boten 27 (38%) Patienten einen Sinusrhythmus, 33 (46%) wiesen ein chronisches Vorhofflimmern auf und insgesamt vier (6%) Patienten wurden mit einem neuimplantierten internen Schrittmachersystem entlassen.

Ein paroxysmales Vorhofflimmern trat bei keinem Patienten auf. (siehe hierzu auch **Tabelle 12**).

Die gesamte Aufenthaltsdauer der 72 Patienten betrug im Median bei 13,5 Tage (3-103 Tage).

**Tabelle 12:** Rhythmus auf Normalstation und bei Entlassung

| N = 65                                       | Rhythmus auf<br>Normalstation | Rhythmus bei<br>Entlassung |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Paroxysmales Vorhofflimmern</b>           | <b>3</b>                      | <b>0</b>                   |
| <b>Chronisches Vorhofflimmern</b>            | <b>28</b>                     | <b>33</b>                  |
| <b>Sinusrhythmus</b>                         | <b>29</b>                     | <b>27</b>                  |
| <b>Ventrikuläre Tachykardie</b>              | <b>1</b>                      | <b>0</b>                   |
| <b>Implantiertes<br/>Schrittmachersystem</b> | <b>4</b>                      | <b>4</b>                   |

### 3.2.3 Komplikationen

Einen Apoplex erlitten präoperativ sieben (10%) Patienten, davon waren fünf männliche und zwei weibliche Patienten.

Postoperativ zeigten sich weder bei den Patienten, die eine Radiofrequenzablation noch eine Kryoablation erhalten hatten, ein Apoplex. Auch hier veranschaulicht **Tabelle 13** die Ergebnisse.

Vier (6%) der eingeschlossenen Patienten (alle waren männlichen Geschlechtes) hatten bereits präoperativ ein permanentes Schrittmachersystem erhalten.

Postoperativ wurde bei vier Patienten, davon drei männliche und ein weiblicher Patient ein permanentes Schrittmachersystem implantiert. Als Überblick dient hier **Tabelle 13**.

Die dazugehörigen Erkrankungen sind unter den postoperativen Daten aufgeführt.

**Tabelle 13:** Perioperative Komplikationen

| Zeitraum            | Apoplex  | Schrittmacher-implantationen | Verstorbene |
|---------------------|----------|------------------------------|-------------|
| <b>Präoperativ</b>  | <b>7</b> | <b>4</b>                     | <b>0</b>    |
| <b>Postoperativ</b> | <b>0</b> | <b>4</b>                     | <b>8</b>    |

Von den 72 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, verstarben 11% (acht Patienten) während des stationären Verlaufes.

Die Todesursachen waren Low-output-Syndrom (n = 1), ventrikuläre Tachykardie (n = 2), elektromechanische Entkopplung (n = 1) und septisches Multiorganversagen (n = 4).

Im poststationären Beobachtungszeitraum verstarben weitere drei Patienten.

Ein Patient erlag den Folgen eines postoperativ diagnostizierten Pankreaskopf-Karzinoms, ein Patient erlitt einen plötzlichen Herzstillstand und ein Patient verstarb an den Folgen eines Multiorganversagens.

**Tabelle 14** gibt Auskunft darüber, welcher operative Eingriff und welche Ablationstechnik bei den Verstorbenen im Vorfeld durchgeführt wurden.

**Tabelle 14:** Operationen, die bei den elf im 12 Monats-Zeitraum verstorbenen Patienten ursprünglich durchgeführt wurden

| Operationsart | Radiofrequenzablation | Kryoablation |
|---------------|-----------------------|--------------|
| ACVB          | 5                     | -            |
| ACVB-MK       | -                     | 3            |
| AK            | 1                     | -            |
| MK            | -                     | 1            |
| ACVB-AK       | 1                     | -            |

### 3.2.4 Perioperative medikamentöse Therapie

Nach Studienprotokoll haben wir eine postoperative Therapie der Patienten mit Beta-Blockern und Amiodaron angestrebt, sowie eine orale Antikoagulation mittels Phenoprocoumon für insgesamt 6 Monate. Bei relevanten Phasen von Vorhofflimmern verlängern wir die Antikoagulation um jeweils weitere 6 Monate. Vor dem Hintergrund individueller Kontraindikationen hinsichtlich der Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder Phenoprocoumon wurde patientenindividualisiert auf die kontraindizierte Medikation verzichtet (**Tabelle 15**).

**Tabelle 15:** Perioperative medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus

| Medikament              | Postoperativ | In % |
|-------------------------|--------------|------|
| β-Blocker               | 56           | 78   |
| Amiodaron               | 26           | 36   |
| Anderes Antiarrythmikum | 7            | 10   |
| Phenoprocoumon          | 51           | 71   |
| Acetylsalicylsäure      | 48           | 67   |

### 3.3 Nachuntersuchungen

Follow-up Termine erfolgen erstmalig nach sechs Monaten, dann im Intervall weiter in halbjährlichen Abständen über zwei Jahre nach der Operation.

Zwölf Patienten –davon sieben männliche und fünf weibliche- zogen die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Die ursächlichen Gründe dafür sind in zwei Fällen eine Wundheilungsstörung, fünf Patienten gaben eine zu weite Anfahrt zum Studienzentrum an und weitere fünf Patienten gaben eine fehlende Motivation zur Studienteilnahme an.

Von den zunächst eingeschlossenen 72 Patienten verstarben acht Patienten (11%) aufgrund von perioperativen Komplikationen im stationären Verlauf. Die Analyse der verstorbenen Patienten zeigte eine auffällige Häufung hinsichtlich des weiblichen Geschlecht und Übergewicht. Sechs der acht perioperativ Verstorbenen waren weiblich, davon vier Patientinnen mit einem BMI grösser als 25 kg/m<sup>2</sup>.

Insgesamt werden 56 Patienten im 6 Monats-Follow-up erfasst. ( siehe **Abbildung 5**)

Im ersten Follow-up-Zeitraum (innerhalb der sechs Monate postoperativ) sind zwei (4%) Patienten verstorben: Ein Patient verstarb an einem plötzlichen Herztod, ein weiterer an einem Multiorganversagen.

Während des 12 Monats-Zeitraums verstarb ein Patient an den Folgen eines postoperativ diagnostizierten Pankreaskopfkarzinoms.

Im 12 Monats-Zeitraum sind daher nur 13 Patienten zur Untersuchung verfügbar.

Bei keinem Patienten trat auch im 12 Monats-Follow-up-Zeitraum ein Apoplex auf.

Ein Patient unterzog sich bei paroxysmalem Vorhofflimmern im ersten Follow-up einer zusätzlichen interventionellen Katheterablation und ist seither im Sinusrhythmus.

**Abbildung 5** vermittelt einen Überblick.

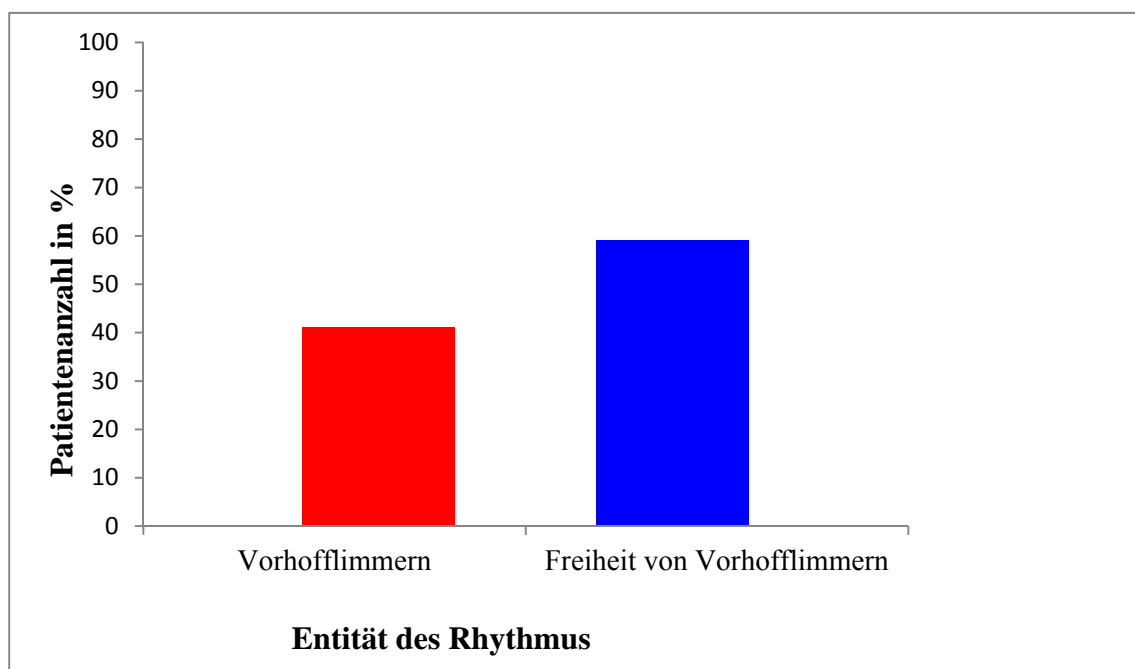
**Abbildung 5:** Übersichtsdiagramm

### 3.3.1 6 Monats-Follow-up

Von den 34 Patienten, die sich im ersten halbjährlichen Follow-up vorstellten, konnten wir bei 20 Patienten im 12-Kanal-EKG Freiheit von Vorhofflimmern dokumentieren (siehe **Abbildung 6**).

**Abbildung 6:** Anzahl der Patienten, die frei von Vorhofflimmern sind

(Rhythmus nach 6 Monaten laut 12-Kanal-EKG, n = 34)

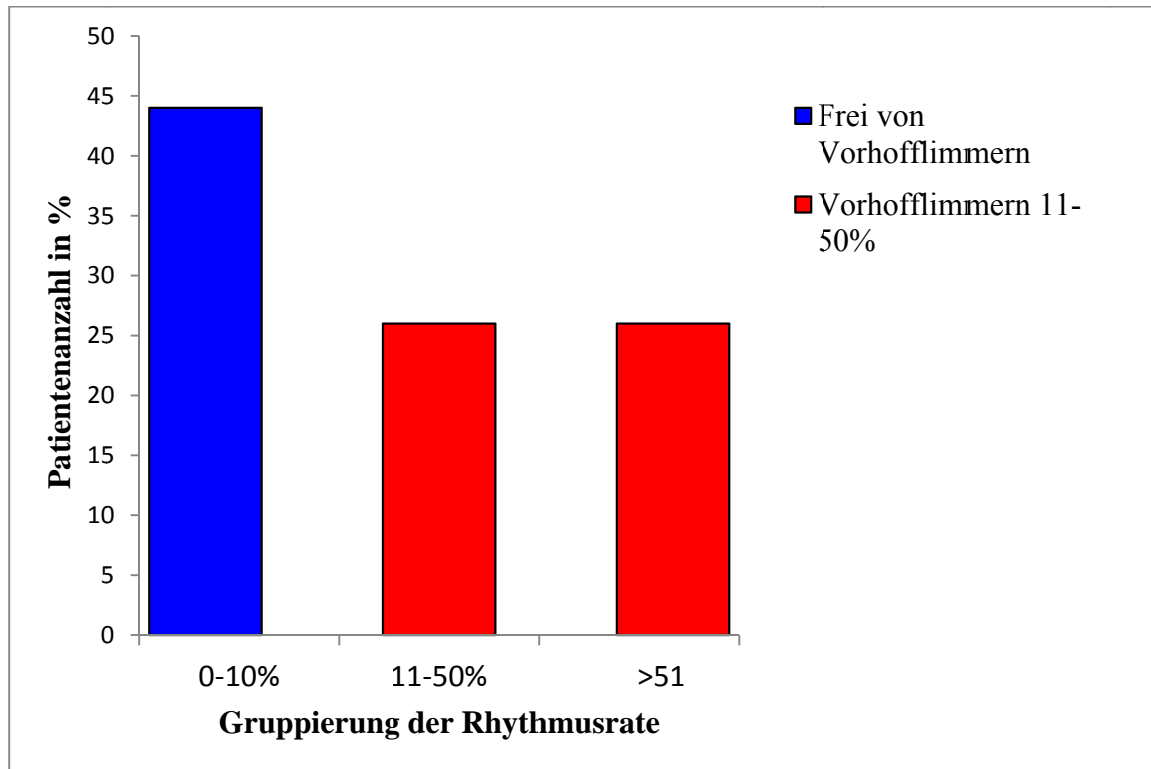


Hiervon befanden sich 19 (56%) Patienten in einem stabilen Sinusrhythmus (mit zwei Patienten, die eine interventionsbedürftige Rhythmusstörung aufwiesen; Sinusbradykardie, AV-Block II). Ein Patient ist bereits vor Operation mit einem implantierten Schrittmachersystem versorgt worden. Insgesamt waren 59% frei von Vorhofflimmern. 14 (41%) Patienten hatten Vorhofflimmern.

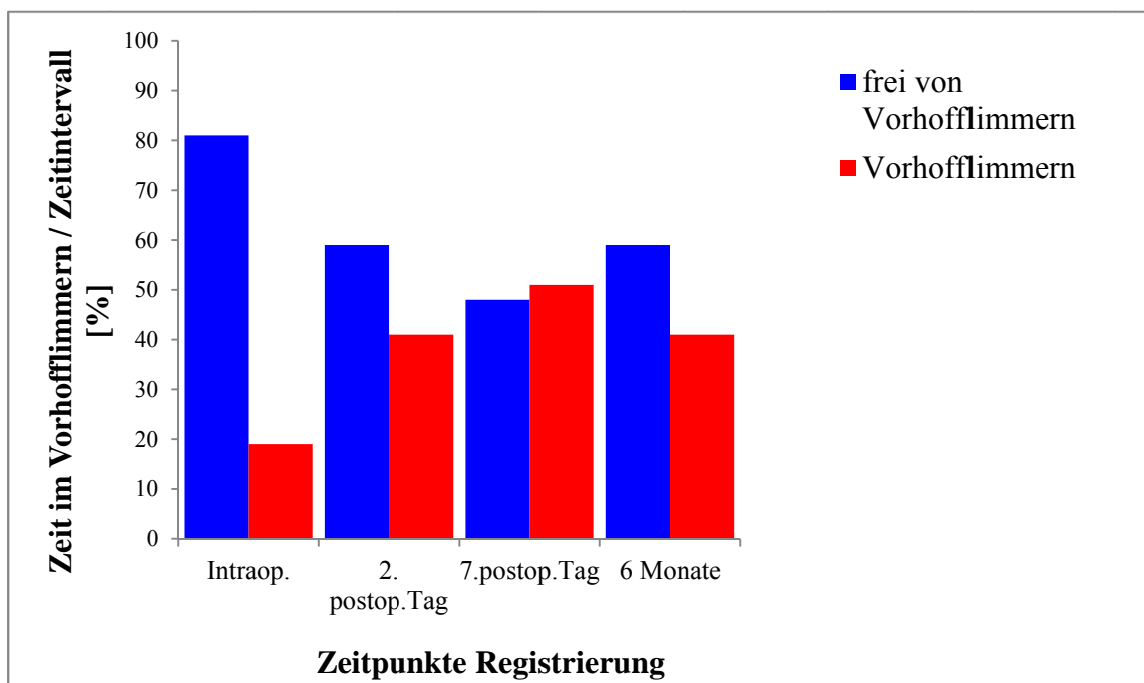
Der Eventrekorder dokumentiert den Anteil des Vorhofflimmerns am Gesamtrhythmus, dieser betrug im Median 30,1% (0,1-100%). Die Auswertung dieser Daten ist in **Abbildung 7** zu sehen.

Der Rhythmus im Verlauf, vom Operationstag bis zum ersten Follow-up Termin (sechs Monaten postoperativ), aus den Daten der durchgeführten 12-Kanal-EKGs ist in der **Abbildung 8** einzusehen.

**Abbildung 7:** Eventrekorder-Auswertung des **Kardialen Kompasses** nach 6 Monaten



**Abbildung 8:** Rhythmus im Verlauf bis zu 6 Monaten im 12-Kanal-EKG

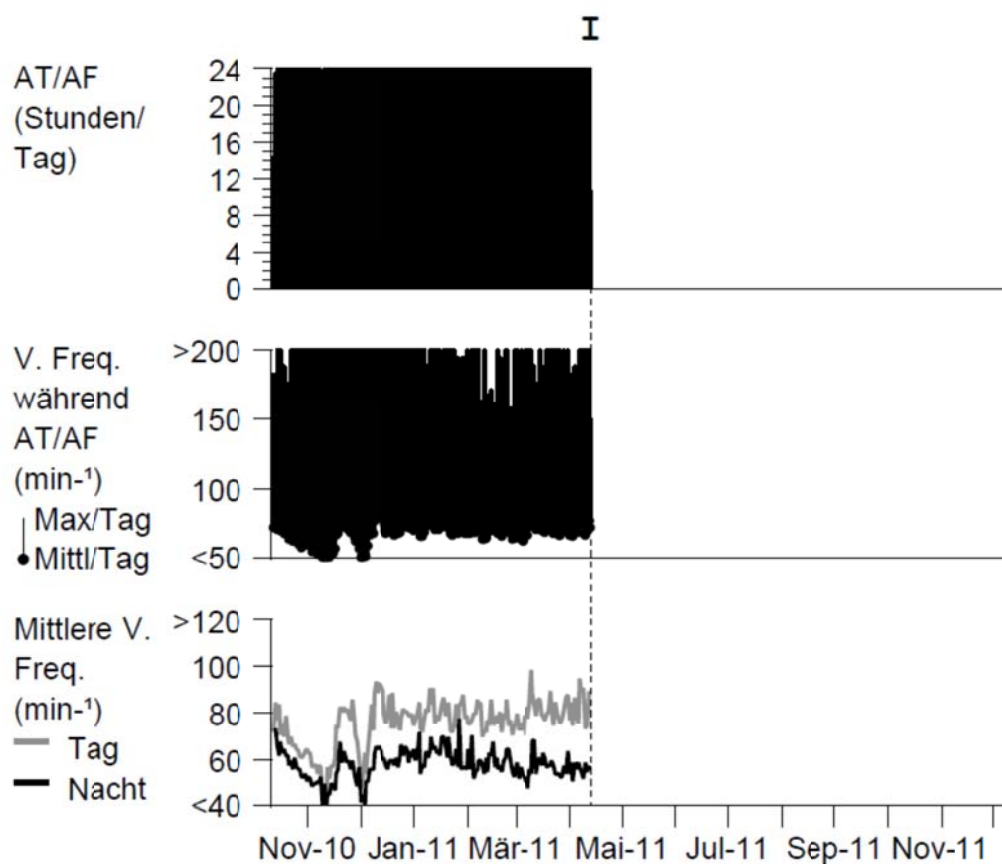


### 3.3.2 Kardialer Kompass des Eventrekorders im Follow-up

Hier einige Auszüge der kardialen Kompassse aus dem implantierten Eventrekorder. Kardialer Kompass eines Patienten, der im sechs Monats-Follow-up noch im Vorhofflimmern ist mit dem dazugehörigen 12-Kanal-EKG in **Abbildung 9**, **Abbildung 10** und **Abbildung 11**.

**Abbildung 9:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass (6 Monate) Nr.1

#### **Trenddaten des Kardialen Kompass (Okt-2010 bis Apr-2011)**



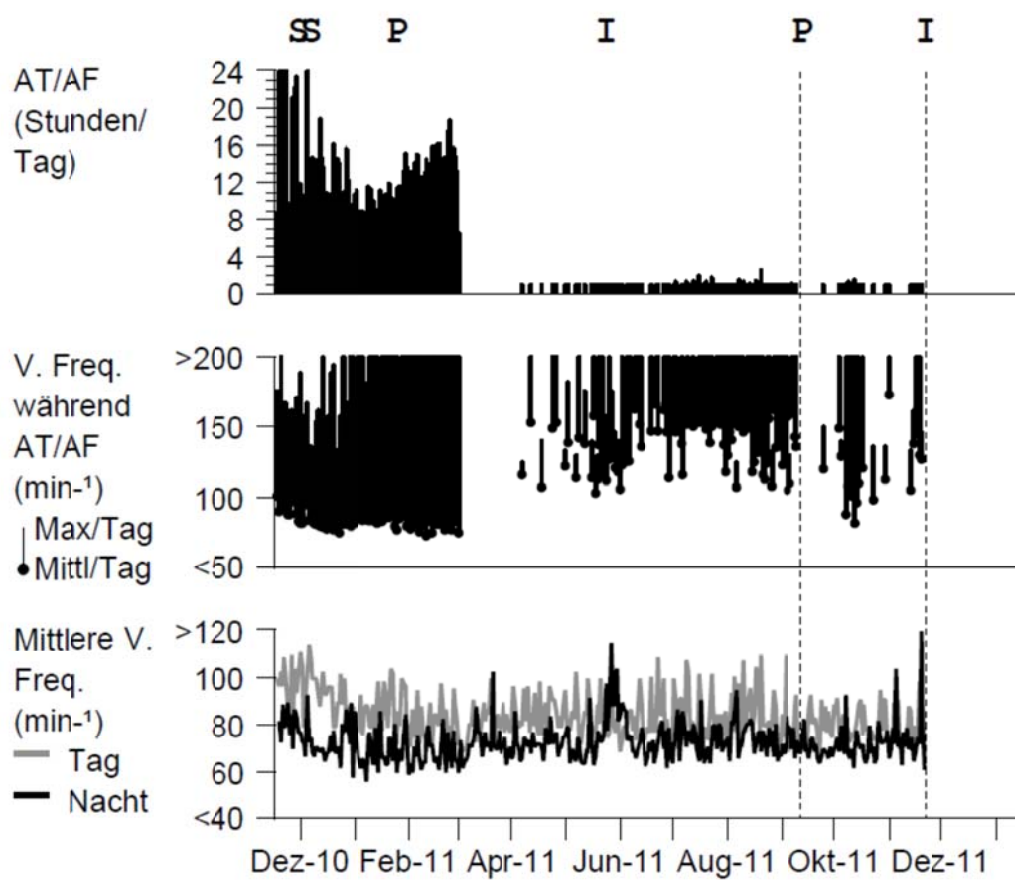


**Abbildung 10:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass (6 Monate) Nr.2**Episoden (865)**

|                 |        |
|-----------------|--------|
| Symptome        | 14     |
| FVT             | 0      |
| VT              | 0      |
| Asystolie       | 714    |
| Brady           | 112    |
| AT/AF           |        |
| AT              | 0      |
| AF              | 25     |
| % Zeit in AT/AF | 99.9 % |

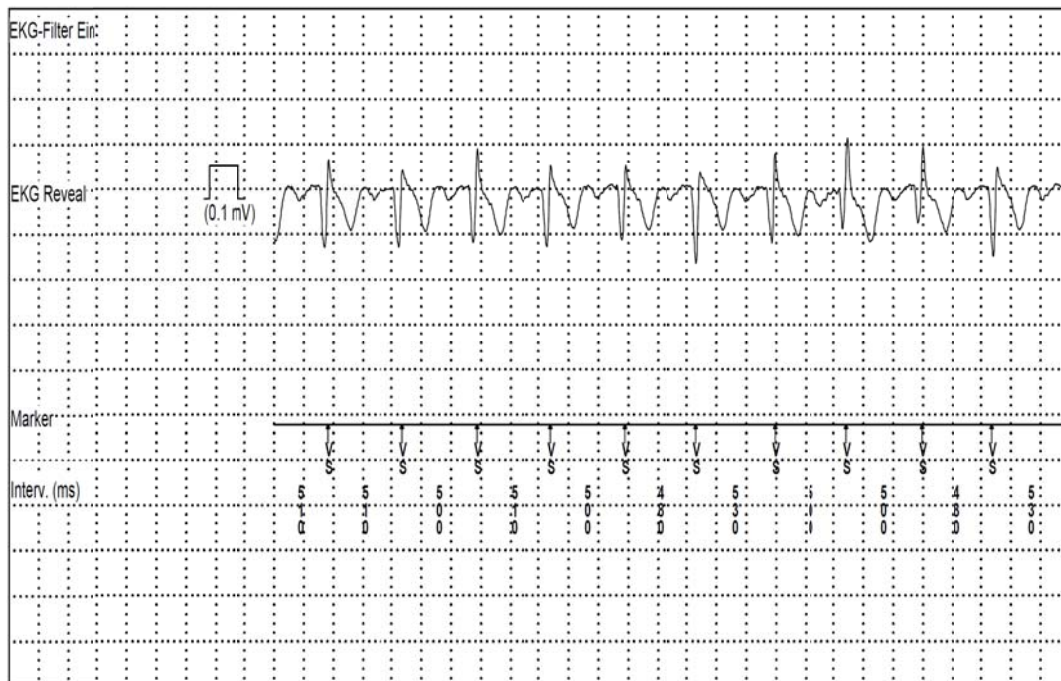
**Abbildung 11:** EKG (6 Monate) aus dem kardialen Kompass Nr.1

In **Abbildung 12, 13 und 14** werden die Trendanalysen aus dem kardialen Kompass des implantierten Eventrekorders eines Patienten, der sich im Sinusrhythmus befindet, dargestellt. Follow-up-Zeitraum: ein Jahr

**Abbildung 12:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass(12 Monate) Nr. 3**Trenddaten des Kardialen Kompass (Nov-2010 bis Nov-2011)**

**Abbildung 13:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass (12 Monate) Nr. 4**Episoden (69)**

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Symptome        | 0     |
| FVT             | 0     |
| VT              | 0     |
| Asystolie       | 0     |
| Brady           | 0     |
| AT/AF           |       |
| AT              | 0     |
| AF              | 69    |
| % Zeit in AT/AF | 0.5 % |

**Abbildung 14:** EKG aus dem kardialen Kompass (12 Monate) Nr. 2

### 3.3.3 12 Monats-Follow-up

Während des Nachuntersuchungszeitpunkts nach zwölf Monaten waren 46% der Patienten, im 12-Kanal-EKG, frei von Vorhofflimmern (**Tabelle 16 und Abbildung 15**).

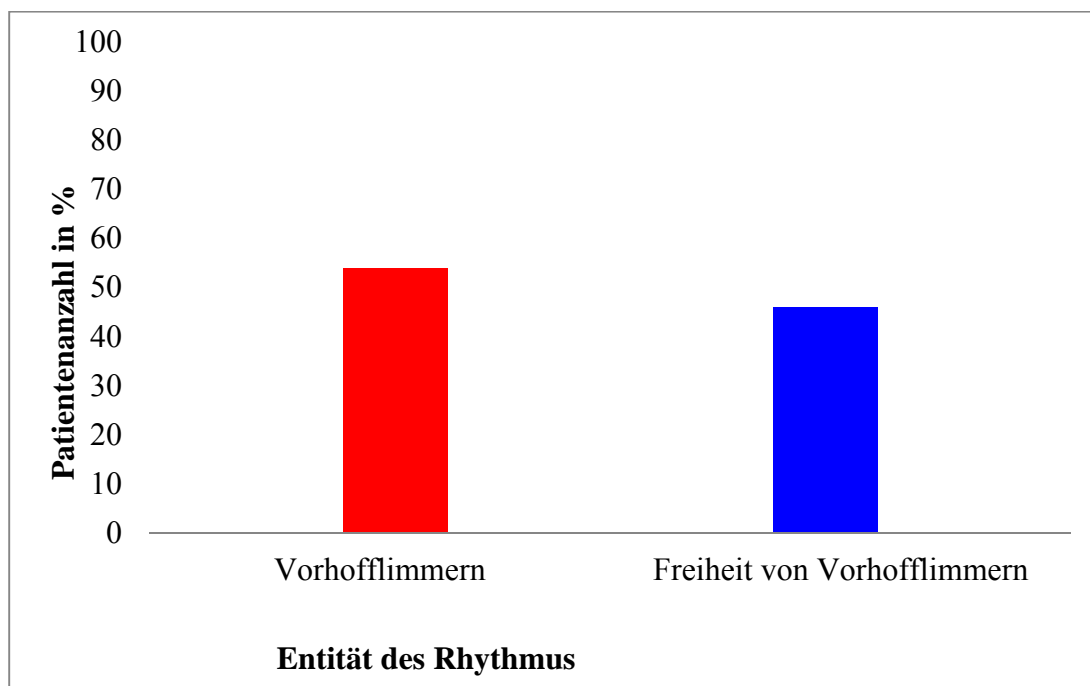
In diesem Untersuchungszeitraum wurden Daten sowohl aus dem kardialen Kompass wie auch aus dem dokumentierten 12-Kanal-EKG ausgewertet. Bei dieser Auswertung zeigten sich -wie auch bereits nach sechs Monaten- Unterschiede in der Freiheit von Vorhofflimmern zwischen den Daten aus dem 12-Kanal-EKG und denen aus dem Eventrekorder.

Der Eventrekorder dokumentiert den Anteil des Vorhofflimmerns am Gesamtrhythmus, dieser betrug im Median 4,7% (0,1-100%). Die Auswertung dieser Daten ist in **Abbildung 16** zu sehen.

**Tabelle 16: Rhythmus nach 12 Monaten im 12-Kanal-EKG**

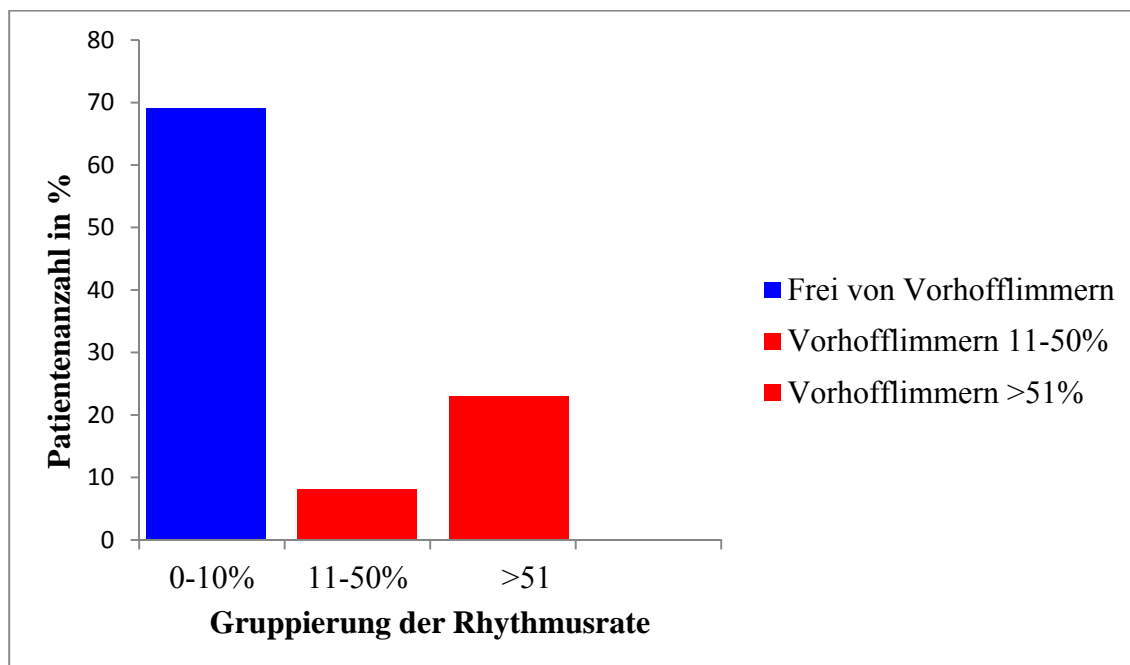
| Rhythmus 2. Follow-up       | Anzahl (n) | In % |
|-----------------------------|------------|------|
| Paroxysmales Vorhofflimmern | 0          | 0    |
| Chronisches Vorhofflimmern  | 7          | 54   |
| Sinusrhythmus               | 4          | 31   |
| Schrittmacher-EKG           | 2          | 15   |

**Abbildung 15: Rhythmus nach 12 Monaten im 12-Kanal-EKG**



**Abbildung 16: Eventrekorderauswertung des Kardialen Kompasses nach 12**

**Monaten**



### 3.3.4 Medikamentöse Therapie während des Follow-up

Die medikamentöse Therapie wurde während des Follow-up-Zeitraums unter klinischen Gesichtspunkten individuell angepasst und ist in **Tabelle 17** aufgelistet.

**Tabelle 17:** medikamentöse Therapie im Verlauf des Follow up

| Medikament                     | 6 Monate  | 12 Monate |
|--------------------------------|-----------|-----------|
| <b>β-Blocker</b>               | <b>22</b> | <b>7</b>  |
| <b>Amiodaron</b>               | <b>13</b> | <b>2</b>  |
| <b>Anderes Antiarrythmikum</b> | <b>1</b>  | <b>2</b>  |
| <b>Phenoprocoumon</b>          | <b>21</b> | <b>10</b> |
| <b>Acetylsalicylsäure</b>      | <b>5</b>  | <b>2</b>  |

### 3.3.5 Echokardiographische Parameter während des Follow-up

Die linksventrikuläre Pumpfunktion (EF) im jährlichen Follow-up betrug im Median 60% (Range 40-75 %).

Der linksatriale Diameter war im Median 46,5 mm (Range 45-50 mm).

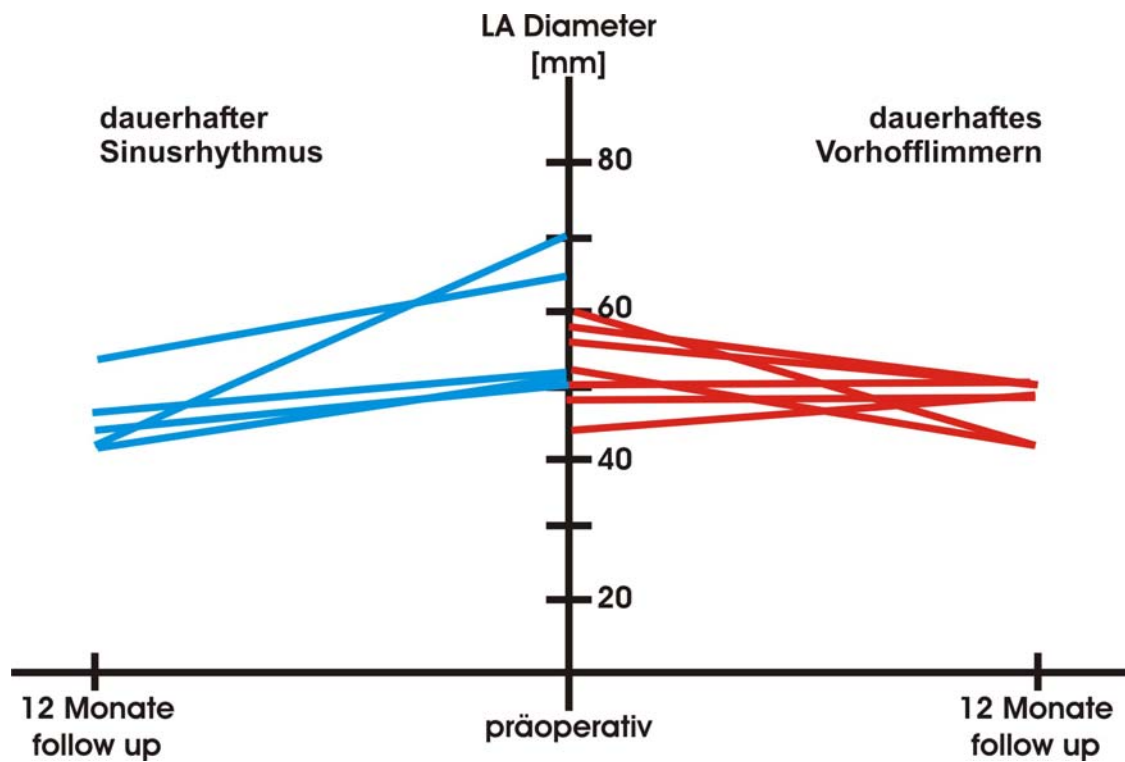
Betrachtet man ausschließlich die Patienten im chronischen Vorhofflimmern, liegt die EF im Median bei 60%, die dazugehörigen LA-Diameter liegen im Median bei 49 mm.

Für die Patienten im Sinusrhythmus liegt der Median bei 63% für die EF und die dazugehörigen LA-Diameter im Median bei 46 mm. Hierdurch wird ein Trend zu präoperativ besserer linksventrikulärer Funktion und erniedrigtem LA-Diameter bei erfolgreich therapierten Patienten beschrieben.

Da diese Mediane nichts über die individuellen Veränderungen nach der Ablation aussagen können, wurden in **Abbildung 17** die Veränderungen des LA-Diameters innerhalb eines Jahres, getrennt für Patienten im Sinusrhythmus und im Vorhofflimmern, aufgezeichnet. Hierbei zeigt sich folgender Trend: Bei Patienten mit dauerhaftem Sinusrhythmus sieht man eine zusätzliche Reduktion der Größe des linken Vorhofes sowohl absolut als auch in Relation zu Patienten im Vorhofflimmern,

während bei den Patienten mit dauerhaften Vorhofflimmern die Größe des Vorhofes eher konstant bleibt.

**Abbildung 17:** Veränderungen des linksatrialen Diameters während des Follow-up

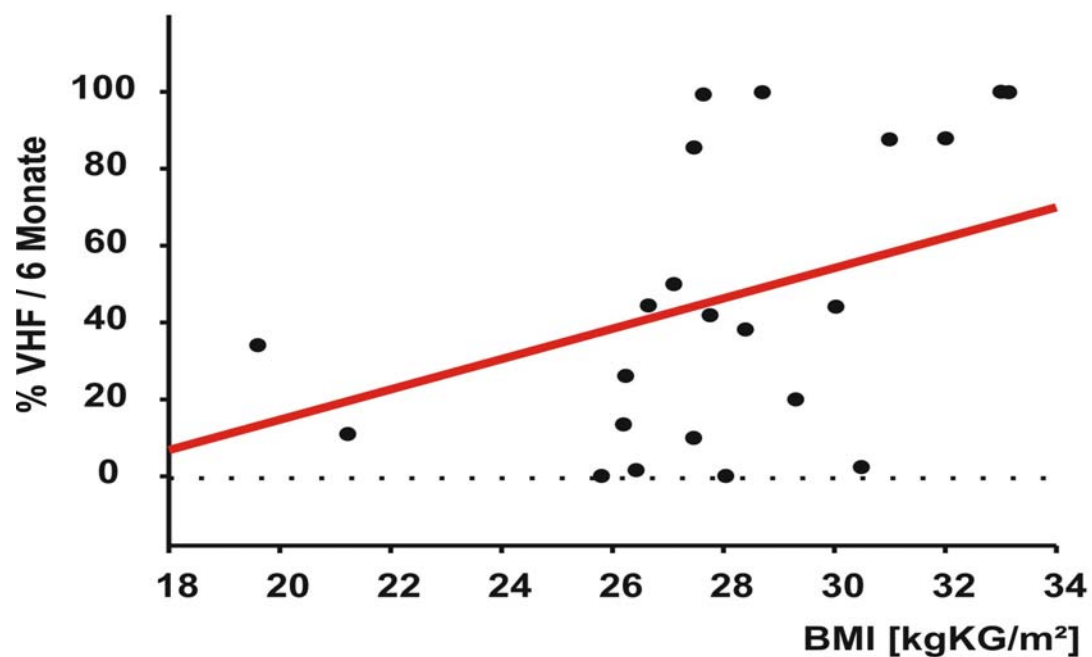


### 3.3.6 Abhängigkeit des Erfolges der Therapie des Vorhofflimmerns von präoperativen Patientendaten

Um präoperative Risikofaktoren für das Misslingen einer MAZE-Prozedur zu finden, untersuchten wir folgende präoperative Patientendaten auf ihre Korrelation mit weiterbestehendem Vorhofflimmern: Body-Mass-Index (BMI), Alter, linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) und LA-Diameter.

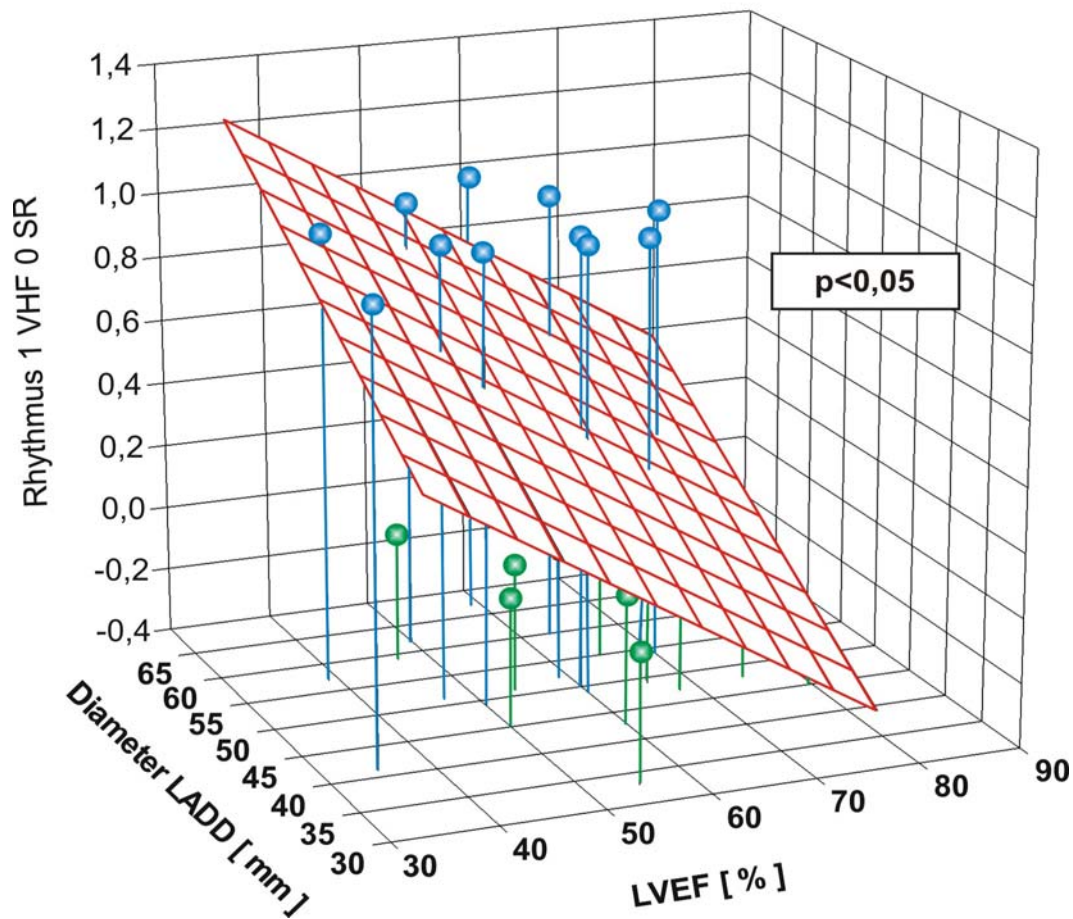
Bei der Auswertung des BMI-Wertes in Abhängigkeit von der Persistenz des Vorhofflimmerns zeigte sich eine positive Korrelation nach sechs Monaten: Patienten mit höherem BMI waren häufiger im Vorhofflimmern als mit niedrigem BMI (Abbildung 18).

**Abbildung 18:** Korrelation des Vorhofflimmerns mit dem BMI-Wert

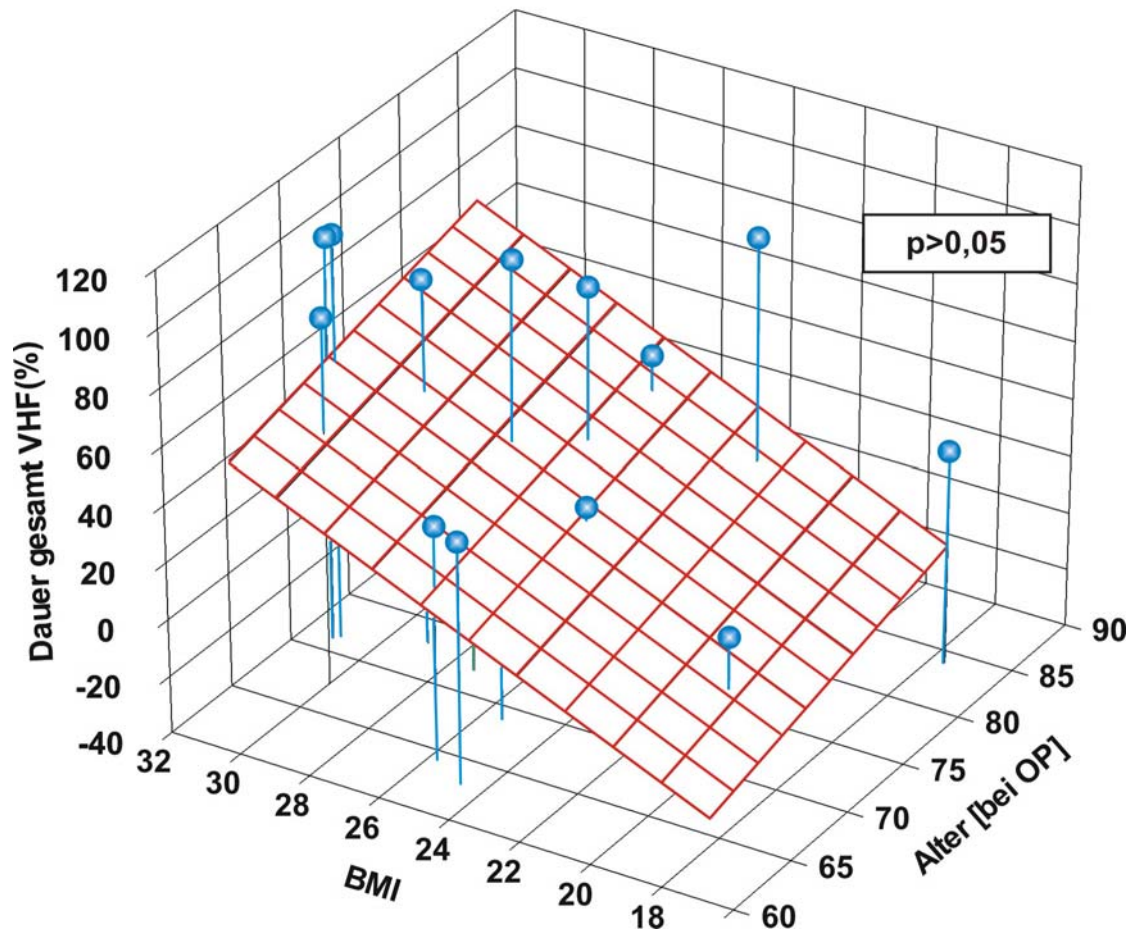




**Abbildung 19:** Abhängigkeit der Dauer von Vorhofflimmern [%/6 Monate] vom Diameter des LAD [mm] und linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF) [%]. Es besteht eine positive Korrelation für den Diameter wie auch für die LVEF und ist somit signifikant.



**Abbildung 20:** Abhängigkeit der Dauer des Vorhofflimmerns [%/6 Monate] von BMI [kg/m<sup>2</sup>] und Alter [Jahre]. Während eine positive Korrelation für den BMI besteht, hat das Alter in dieser Analyse einen nur untergeordneten und nicht signifikanten Einfluss.



## 4 Diskussion

Das Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der Adoleszenz und Seneszenz. Die mit dem Vorhofflimmern unterschiedlichster Genese und Dauer auftretenden Risiken sind die kardiale Embolie im Sinne eines Apoplex und die Herzinsuffizienz. Um diese Risiken zu minimieren sind, neben der alt bekannten Antikoagulation und Frequenzökonomisierung, kurative Therapieansätze entwickelt worden, wie die Cox-Maze-Prozedur.

Unsere Studie ist, unserem Wissen, nach die erste prospektive Studie im Sinne des „all comers“ Studiendesign, in der die Patienten während der Operation mit einem Eventrekorder versorgt werden. Durch den regelmäßigen Einsatz des Eventrekorders konnten wir ein lückenloses Monitoring gewährleisten und die Qualität der Nachsorge optimieren.

### 4.1. Präoperative Daten

Wir sehen in unserer Patientenkohorte, entsprechend Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, keine Unterschiede hinsichtlich der Parameter Geschlecht, Alter, BMI und EuroScore zwischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oder anderen Entitäten des Vorhofflimmerns. (siehe **Tabelle 3** und **Tabelle 4**).

Während unsere Studie eine prospektive „all-comers“- Studie ist, haben anderen Studien, die die aktuelle Datenlage über Ergebnisse der Maze-Prozedur widerspiegeln, jedoch nahezu ausschließlich ein retrospektives Studiendesign. Hierbei kann bei einer retrospektiven Studie (zum Beispiel Anelli-Monti<sup>3</sup>, Khargi<sup>44</sup>) eine Selektion hinsichtlich der kardialen Grunderkrankung und der Ablationstechnik durchgeführt und gezielt ein bestimmtes Patientenkollektiv (mit nur einer Entität des Vorhofflimmerns) ausgearbeitet werden. Bei unserem Studiendesign werden alle Patienten mit unterschiedlichen Entitäten des Vorhofflimmerns in die Studie einbezogen, so dass ein „Mischbild“ des Vorhofflimmerns und der dazugehörigen Ablationstechnik besteht.

## 4.2 Perioperative Daten

Vorhofflimmerfrei, im durchgeführten 12-Kanal-EKG, waren intraoperativ 81% unserer Patienten. Allerdings kam es vor allem auf der Normalstation zu wiederkehrenden Vorhofflimmer-Episoden bei den Patienten. Am Entlassungstag verließen die Klinik 46% der Patienten frei von Vorhofflimmern. Wir sehen einen Anstieg des Anteils der Patienten mit Freiheit von Vorhofflimmern nach sechs Monaten auf 59 %. Auch Anelli-Monti<sup>3</sup> und Kollegen berichten über ähnliche Ergebnisse in ihrer Studie: Nach linksatrialer Radiofrequenzablation bei permanentem Vorhofflimmern im Rahmen von Mitralklappenchirurgie erreichten 94% der Patienten einen Sinusrhythmus nach Ablation, bei Entlassung waren nur noch 35% der Patienten im Sinusrhythmus. Im Follow-up-Zeitraum bis zu zwei Jahren stieg die Anzahl der Patienten mit Sinusrhythmus wieder auf 74%.

Deneke<sup>25</sup> und Kollegen verglichen in ihrer Arbeit links- gegen biatriale Ablation bei herzchirurgischen Eingriffen. Auch hier wurde nach Ablation eine hohe Sinusrhythmusrate von bis zu 80% dokumentiert. Auch hier besteht bei Entlassung aber nur eine Freiheit von Vorhofflimmern bei 20% der Patienten. Erst im Follow-up manifestiert sich auch hier der Therapieerfolg und bis zu 90% der Patienten sind frei von Vorhofflimmern.

### 4.2.1 Komplikationen

Unsere Ergebnisse hinsichtlich einer postoperativen dauerhaften Schrittmacherimplantation von insgesamt vier Patienten sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Halkos<sup>35</sup> und Kollegen. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die Behandlung mit Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern während begleitenden herzchirurgischen Eingriffen. Hierbei wurde gezeigt, dass die Radiofrequenzablation eine gute chirurgische Wahl ist, um Vorhofflimmern zu therapieren. Von 54 eingeschlossenen Patienten erhielten sechs Patienten ein dauerhaftes Schrittmachersystem.

Auch in der Gruppe um Gammie<sup>30</sup>, die sich mit intermediären Daten ihrer Studien über die chirurgische Behandlung des Vorhofflimmern nach Kryoablation beschäftigten, zeigten vier von 119 eingeschlossenen Patienten die Indikation zu einer Implantation eines permanenten Schrittmachersystems.

Perioperativ, postoperativ, sowie im Follow-up-Zeitraum traten in unseren Untersuchungen keine Apoplexien auf. Damit sind unsere Ergebnisse im Gegensatz zur den Daten der Arbeitsgruppe um Nakamura<sup>60</sup> besser. Hier traten zwar unter stabilem Sinusrhythmus weniger Apoplexien als unter wiederkehrendem Vorhofflimmern auf, aber immer noch mit einer Rate von 3,3%. Die Arbeitsgruppe um Halkos<sup>35</sup> beschreibt zwei Apoplexien in ihrem Datenzeitraum.

Unsere Mortalitätsrate liegt bei 11% (acht Patienten) postoperativ und ist niedriger als die Ergebnisse der Mortalität der Arbeitsgruppe um Halkos<sup>35</sup>. Bei ihnen verstarben 12,9% der eingeschlossenen Patienten. Die Todesursachen der eingeschlossenen Patienten in der Arbeitsgruppe um Halkos<sup>35</sup> wie auch in unserer Untersuchung sind nicht mit der Maze-Prozedur assoziiert, sondern unterlagen dem allgemeinen perioperativen Operationsrisiko des Primäreingriffes.

Die Anzahl unserer ermittelten Verstorbenen im gesamten Follow-up- Zeitraum betrug drei Patienten und liegt niedriger als die Anzahl der Verstorbenen in der Arbeit von Szalay<sup>88</sup> und Kollegen. Sie beschreiben in ihrer Arbeit das Langzeit-Follow-up nach Mini-Maze-Prozedur. Von den 77 eingeschlossenen Patienten verstarben im Follow-up-Zeitraum sieben Patienten. Das Überleben war 91%, 90% und 87% nach einem, drei und fünf Jahren. Auch bei ihnen, wie auch in unserer Studie, war die Todesursache der späten Mortalität hauptsächlich der plötzliche Herztod. Der Unterschied der niedrigeren Mortalität zwischen der Arbeitsgruppe um Szalay<sup>88</sup> und unserer Arbeit liegt in der optimierten Rhythmusüberwachung durch den implantierten Eventrekorder. Hier besteht die Möglichkeit der Früherkennung und Dokumentation von höhergradigen tachykarden und/oder bradykarden Arrhythmien mit nachgeschalteter, zeitnaher zielgerichteter Behandlung. Bei zwei unserer Patienten konnten im sechs Monats-Zeitraum nach Ablesen des Eventrekorders interventionsbedürftige Rhythmusstörungen (AV-Block III, Sick-Sinus-Syndrom) diagnostiziert werden.

## **4.3 Nachuntersuchungen**

### **4.3.1 Medikamentöse Therapie**

In der aktuellen Datenlage anderer Arbeitsgruppen<sup>101</sup> beschreiben die Autoren eine Freiheit von Antikoagulation bei 80% der Patienten und von antiarrhythmischen Medikamenten von 82% nach einem Jahr. Im Gegensatz dazu findet sich in unserer Arbeit wegen einer optimierten medizinischen Kontrolle und Therapieführung (über die Rhythmusüberwachung durch den Eventrekorder) im Follow-up-Design eine Reduktion der antiarrhythmischen Medikation um 16% und der antikoagulativen Medikation um 23%.

### **4.3.2 Follow-up Zeitraum**

Unsere Ergebnisse mit einer Sinusrhythmusrate von 56%, im 12-Kanal-EKG, nach sechs Monaten sind mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Khargi<sup>44</sup> vergleichbar. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die Behandlung von chronischem Vorhofflimmern mit Kälterradiofrequenzablation bei Bypasspatienten. Sie fanden nach sechs Monaten in ihrem Patientenkollektiv ebenfalls eine Sinusrhythmusrate von 60%.

Die Auswertung unserer Ergebnisse der nach zwölf Monaten durchgeführten 12-Kanal-EKG Untersuchungen zeigt, dass sich noch 54% der Patienten im Vorhofflimmern befanden. Ergänzt man dazu die Auswertungen des Eventrekorders dieses Untersuchungszeitraums, zeigt sich, dass die Anzahl der Episoden und die Dauer des Vorhofflimmerns deutlich rückläufig sind. Vorhofflimmern zeigen noch 31% der Patienten. Über ähnliche Ergebnisse berichtet die Arbeitsgruppe um Anelli-Monti<sup>3</sup>, die nach Implantation eines permanenten Schrittmachersystems gesehen haben, dass die AF-Burden (Zeit, die im Vorhofflimmern verbracht wird) von 98% auf 14% nach 3 Monaten deutlich regredient war.

### 4.3.3 Kardialer Kompass des Eventrekorders

Mit dem implantierten Eventrekorder dokumentieren wir, im Gegensatz zu anderen Studien (Gammie<sup>30</sup>, Halkos<sup>35</sup> und Khargi<sup>44</sup>), nicht nur einen punktuellen „Schnappschuss“ (12-Kanal-EKG), sondern gewinnen einen Überblick über ein Intervall von sechs Monaten, der die gesamte, tatsächliche Rhythmussituation widerspiegelt.

Die Arbeitsgruppe um Veasey<sup>94</sup> konnte in ihrer Arbeit über die Effektivität der Radiofrequenzablation von Vorhofflimmern bei Herzoperationen feststellen, dass sich laut durchgeführtem 12-Kanal-EKG in ihrem Follow-up nach sechs Monaten bis zu 75% der Patienten im Sinusrhythmus befanden; zusätzlich wurden bei den Patienten über sieben Tage ein 24-Stunden-EKG durchgeführt. In der Auswertung fand sich dann, dass tatsächlich nur 62% der Patienten frei von Vorhofflimmern waren. Vor allem zeigten 13% der Patienten ein asymptomatisches Vorhofflimmern, so dass die Arbeitsgruppe davon ausging, dass die operative Radiofrequenzablation erfolgreich und sinnvoll ist, aber ein Monitoring der Patienten postoperativ mit nur einem 12-Kanal-EKG-Schnappschuss nicht ausreicht.

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Veasey<sup>94</sup> sind mit unserer Datenlage vergleichbar: die Freiheit von Vorhofflimmern nach sechs Monaten liegt im 12-Kanal-EKG mit 59% höher als die Freiheit von Vorhofflimmern in der Eventrekorderauswertung (44%).

Auch die Arbeitsgruppe um Beukema<sup>10</sup> untersuchte das Monitoring von Vorhofflimmern postoperativ: Sie gaben den Patienten nach Entlassung ein externes Atrial Fibrillation (AF)-Alarm Device mit, das ein kontinuierliches Monitoring über 49 bis 191 Stunden bietet und bei Vorhofflimmern Alarm schlägt. Im Follow-up wurden dann die Ergebnisse aus 12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG über 24 Stunden und AF-Alarm-Device kombiniert mit einem Langzeitzeit-EKG verglichen. Nach Auswertung wurde, mit unseren Ergebnissen vergleichbar, im AF-Alarm-Device deutlich niedrigere Vorhofflimmer-Freiheit dokumentiert. Während im 12-Kanal-EKG 87% der Patienten frei von Vorhofflimmern waren, waren im Langzeit-EKG nur noch 84% der Patienten frei von Vorhofflimmern. In den Auswertungen des AF-Alarm-Device kombiniert mit dem Langzeit-EKG zeigten sich nur noch 69% der Patienten frei von Vorhofflimmer-Episoden.

Die Kollegen um Ad<sup>2</sup> stellten in ihrer Studie über die Erfolgsraten der Cox-Maze III Prozedur einen Vergleich zwischen dem Monitoring mit einem 12-Kanal-EKG, 24-Stunden-EKG und einem Langzeitmonitoringgerät an. Hierbei zeigte sich, dass die Erfolgsraten von Sinusrhythmus nach durchgeführter Maze-Prozedur im dokumentiertem 12-Kanal-EKG oder 24 Stunden-EKG deutlich überschätzt werden. Wie auch wir in unseren Ergebnissen zeigen konnten, lagen niedrigere Sinusrhythmusraten im kontinuierlichen Monitoring als im 12-Kanal-EKG vor. Ad<sup>2</sup> und Kollegen konnten aufzeigen, dass die Sinusrhythmusrate nach Maze-Prozedur und begleitenden Herzoperationen mit dem erfassten 12-Kanal-EKG bei 96%, im 24-Stunden-EKG bei 91% und im Langzeitmonitoringgerät tatsächlich nur 84% entsprach. Bei den Patienten, die eine Maze-Prozedur ohne zusätzliche Herzoperation erhielten, erfassten sie ähnliche Ergebnisse. Sie zeigten, dass sowohl das 12-Kanal-EKG wie auch das 24 Stunden-EKG die tatsächliche Sinusrhythmusrate deutlich überschätzt und Vorhofflimmer-Episoden von längerer Dauer als 30 Sekunden nicht einmal aufgezeichnet werden.

Die Arbeitsgruppe um Ziegler<sup>105</sup> verglich das kontinuierliche mit dem intermittierenden Monitoring bei Vorhofflimmern mit Hilfe von implantierten Schrittmachersystemen sowie 12-Kanal-EKG. Alle Formen des intermittierenden Monitoring hatten signifikant schlechtere Ergebnisse für die Auffindung von Vorhofflimmern als die kontinuierliche Form des Monitoring. So wurde die tatsächliche Häufigkeit von Vorhofflimmern (vor allem von asymptomatischem Vorhofflimmern) unterschätzt.

Gerade vor diesem Hintergrund diskutieren Autoren der oben genannten Arbeiten, dass das End-Punkt-Kriterium, die Freiheit von Vorhofflimmern, nicht auf dem punktuellen „Schnappschuss“ eines alleinigen 12-Kanal-EKG oder 24 Stunden-EKG basieren darf, sondern auf der Nutzung eines kontinuierlichen Monitoring basieren muss.

Vor allem beim paroxysmalen und asymptomatischen Vorhofflimmern führt ein kontinuierliches Monitoring zur lückenlosen Dokumentation der Vorhofflimmer-Episoden, mit der Möglichkeit einer Optimierung der medikamentösen Therapie von Antikoagulation und antiarrhythmischer Medikation, um den Patienten vor schwerwiegenden mit dem Vorhofflimmern assoziierten Folgeerkrankungen ( wie zum Beispiel ein Apoplex) präventiv entgegen wirken zu können.<sup>14</sup>



Auch im Hinblick der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns, die bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig aufgeschlüsselt ist, muss man davon ausgehen, dass bei Patienten, die ein strukturelles Remodeling (siehe Abschnitt 1.2.1.4) erfahren, die Maze-Prozedur zwar die Vorhofflimmer-Episoden verringert, aber das Vorhofflimmern nicht ohne Hilfe eines kontinuierlichen Monitoring identifiziert werden kann, da hier die Vorhofflimmer-Episoden häufig asymptomatisch sind.

#### 4.3.4 Echokardiographische Parameter

Wir sahen in der Echokardiographie nach zwölf Monaten, dass sich die Größe des LA-Diameters bei Patienten mit stabilisiertem Sinusrhythmus leicht verringerte (im Median bei 46 mm) und bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern dagegen die LA-Diameter Größe eher konstant blieb (**Abbildung 6**).

Die Arbeitsgruppe um Damiano<sup>24</sup> suchte in ihrer Studie nach Prädiktoren für die späte Rückkehr von Vorhofflimmern nach durchgeführter Cox-Maze-Prozedur IV und nahm Patienten mit einem LA-Diameter von 29 bis 100 mm in ihrer Studie auf.

So fanden sie -wie auch wir- heraus, dass einer der Prädiktoren für die frühe und späte postoperative Rückkehr des Vorhofflimmerns, der erweiterte präoperative LA-Diameter ist.

Die Studie von Beukema<sup>9</sup> über prädiktive Faktoren für die Wiederkehr von Vorhofflimmern nach Radiofrequenzablation bestätigt ebenfalls als Ursache für die postoperative Rückkehr von Vorhofflimmern einen präoperativ großen LA-Diameter.

Die Arbeitsgruppe um Louague<sup>53</sup> schloss Patienten mit einem Diameter 47 bis 120 mm ein. Verglichen wurden hier Patienten mit Herzoperationen und begleitender Cox-Maze-Prozedur III mit Patienten mit Herzoperation ohne Maze-Prozedur hinsichtlich einer Verbesserung des Patientenüberlebens.

Das Fünf-Jahres-Überleben bei Patienten nach Herzoperation begleitend mit der Maze-Prozedur mit einem LA-Diameter von grösser als 60 mm betrug 92% und lag höher als das der Kontrollgruppe ohne die Maze-Prozedur, bei der das Überleben nach fünf Jahren nur um 59% betrug. Die Sinusrhythmusrate lag nach der Maze-Prozedur in ihrer Arbeit nach fünf Jahren bei 91% gegenüber der Kontrollgruppe (ohne Maze-Prozedur) bei 33%. Diese Daten sprechen dafür, dass trotz der Gefahr der Rückkehr des Vorhofflimmerns eine Maze-Prozedur auch bei Patienten mit einem erweiterten LA-Diameter sinnvoll ist.

Die Arbeitsgruppe von Kim<sup>45</sup> ließ in ihrer Arbeit über Langzeitergebnisse der modifizierten Maze-Prozedur kombiniert mit der Mitralklappenchirurgie Patienten mit einem LA-Diameter zwischen 45 bis 66 mm teilnehmen. Ihre Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen unserer Arbeit; es zeigt sich eine Verringerung des LA-Diameters postoperativ auf 47 mm bei Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus.

In einigen Studien, wie auch bei Kim<sup>45</sup>, wird die präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) als Patientencharakteristik aufgelistet, aber im Follow-up die atriale Transportfunktion gemessen und statistisch als Kontraktilitätsnachweis ausgewertet.

Aber, in der Arbeitsgruppe von Raman<sup>78</sup>, die sich mit der chirurgischen Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern beider Vorhöfe beschäftigt, fiel auf, dass bei der Messung der atrialen Transportfunktion eine große Gewichtung auf das transmitrale Flussprofil im Gewebe-Doppler gelegt werden muss.

Hierbei ist aber zu beachten, dass sich -vor allem nach Mitralklappeneingriffen-, das transmitrale Flussprofil verändert und daher dieses Flussprofil kein genauer Marker mehr für die Messung der atrialen Transportfunktion mehr sein kann. Auch durch die Amputation der Vorhofohren ist eine genaue Messung der atrialen Transportfunktion nicht mehr möglich.

Ebenfalls sind die Messungen des diastolischen und/oder systolischen Volumens abhängig von der Fertigkeit der einzelnen Echokardiographen und somit nur bedingt objektiv verwertbar. Deshalb fordern die Kollegen, von der ungenauen Messung der atrialen Transportfunktion abzukommen und entweder sich wieder auf die quantitative Messung der linksventrikulären Pumpfunktion nach Simpson zu beschränken oder andere Messungen für die „atriale Kontraktilität“ zu finden.

Aus den genannten Gründen entschieden wir uns gegen die Messung der postoperativen atrialen Transportfunktion, um über die Messung der linksventrikulären Pumpfunktion besser vergleichen zu können.

In allen hier angegebenen Studien wird in den präoperativen Patientencharakteristika die linksventrikuläre Pumpfunktion nach Simpson mit über 40% angegeben.

Wir schlossen auch Patienten mit einer linksventrikulären Pumpfunktion  $\leq 40\%$  (15-84%) ein, um in die Analyse auch Hochrisiko-Patienten zu inkludieren. Bei Patienten mit stabilem Sinusrhythmus zeigte sich in unserer Arbeit eine Verbesserung der

linksventrikulären Pumpfunktion. Kim<sup>45</sup> und Raman<sup>78</sup> zeigten dagegen eine verbesserte „atriale Kontraktilität“ durch die gemessene atriale Transportfunktion.

Ein Vergleich unserer postoperativen Ergebnisse der linksventrikulären Pumpfunktion, nach Simpson gemessen, mit den postoperativ angegebenen Messungen der atrialen Transportfunktion aus der aktuellen Datenlage ist quantitativ nicht sicher möglich.

#### **4.3.5 Statistische Auswertung**

Die zweite Aufgabenstellung unserer Arbeit war es, alters- und morbiditätsassoziierte Prognosemarker ausfindig zu machen.

Es zeigte sich eine Prognoserelevanz für zwei Faktoren:

Die linksventrikuläre Pumpfunktion und der linksatriale Diameter.

Diese Ergebnisse beschreibt ebenfalls die Arbeitsgruppe um Kim<sup>45</sup>, die sich, wie oben bereits genannt, mit den Langzeitergebnissen der modifizierten Maze-Prozedur bei kombinierter Mitralklappenchirurgie beschäftigten. Sie zeigten, dass sowohl die präoperative Größe des LA-Diameters  $\geq 60$  mm als auch das fortgeschrittene Alter der Patienten ein unabhängiger Faktor für die frühe postoperative Rückkehr des Vorhofflimmerns ist. Aber für das Maze-Prozedur-Outcome hinsichtlich der postoperativen Sinusrhythmusrate und der „Vorhofkontraktilität“ fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit erweitertem präoperativem LA-Diameter und denen mit normwertigen LA-Dametern. In unserer Studien konnten wir, bei noch geringer Fallzahl, im Gegensatz zu den Daten von Kim<sup>45</sup> und Kollegen, keine Relevanz des Alters als Prognosefaktor nachweisen.

Aufgrund der Zunahme des Anteiles des Übergewichtes und der Fettleibigkeit in unserer Gesellschaft analysierten wir die BMI-Werte unserer Patienten.

Die aktuelle Datenlage zum BMI-Einfluss auf den Therapieerfolg des Vorhofflimmerns ist schwach, nach unserem Wissen konnten wir erstmals zeigen, dass eine positive Korrelation des präoperativen BMI-Wertes zur postoperativen Persistenz des Vorhofflimmerns besteht.

Wir erwarten am Ende der Follow-up-Zeiträume eine größere Patientenfallzahl, um eine Aussagekraft hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen persistierendem Vorhofflimmern und dem präoperativen BMI-Wert herstellen zu können.

## 5 Limitationen der Studie

Die hier vorliegenden Daten dienen als Zwischenevaluation einer Studie bei hierfür noch nicht ausreichend großem Patientenkollektiv. Erst nach Einschluss einer größeren Fallzahl kann eine vollständige Bestätigung oder Widerlegung unserer Arbeitshypothesen erwartet werden. Daher muss die Aussagekraft der bisher erhobenen Daten einerseits zwar vorsichtig bewertet werden, gibt andererseits jedoch durch schon jetzt statistisch signifikante Korrelationen die Aussicht auf reliable Aussagekraft der Gesamtstudie.

Das prospektive Studiendesign und der hieraus resultierende Rückzug der Einwilligung einzelner Studienteilnehmer machte das Erreichen einer ausreichenden Teilnehmerzahl schwierig. Bemühungen zur zumindest telefonischen Nachkontrolle dieser Patienten scheiterten an der Bereitschaft der Patienten.

In der Studie befanden sich Patienten mit unterschiedlicher kardialer Grunderkrankung und daraus resultierenden unterschiedlichen Operationstechniken. Hierbei ergab sich auch, dass zwei unterschiedliche Ablationstechniken (Kryoablation und Radiofrequenzablation) angewendet wurden.

Entsprechend unserem Studiendesign wurden Patienten mit Vorhofflimmern jeder Zeitdauer und Genese eingeschlossen, das heißt, das Patientenkollektiv konnte nicht einheitlich in paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern unterteilt werden.

Entität des Vorhofflimmerns und kardiale Grunddiagnose unserer Patienten unterschieden sich. Hieraus resultieren zwischen den Patienten hinsichtlich des operativen Vorgehens und der weiteren medizinischen Therapie Unterschiede. Dadurch können Einflüsse durch Grunderkrankung, operative Therapie und medikamentöse Behandlung nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Fallzahl der bisher eingeschlossenen Patienten lässt eine Subgruppenanalyse aktuell noch nicht zu.

Eine intraoperative Therapiekontrolle der Maze-Prozedur auf der Basis einer Schrittmacherstimulation der Pulmonalvenen zur Kontrolle der vollständigen Überleitungsblockade von den Pulmonalvenen zum Vorhof wurde in unserer Studie verzögert begonnen. Die Datenlage ist hier noch unvollständig.

## **6 Ausblick**

Während der Maze-Prozedur wurde eine Amputation der Appendices durchgeführt und zu einem definierten Zeitpunkt (nach Amputation der Appendices und an jedem Follow-up-Termin) eine Serumprobe der Patienten zur weiteren Untersuchung in unserem Labor konserviert.

Diese Auswertung auf molekularer und pathologisch-anatomischer Ebene ist zum Zeitpunkt der Deadline noch nicht komplett ausgewertet und soll im Verlauf bis zur Beendigung der Studie erfolgen.

Wir erhoffen uns hier weitere Aussagen hinsichtlich möglicher struktureller beziehungsweise molekularbiologischer Prognosefaktoren treffen zu können.

## **7 Zusammenfassung (deutsch)**

Die Ablation von Vorhofflimmern kann bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung und Indikation zur herzchirurgischen Operation intraoperativ mit der Technik der Kryoablation als auch mit der Technik der Radiofrequenzablation sicher und effektiv durchgeführt werden. Dafür sprechen die niedrigen Nachblutungs- und Apoplexraten.

Erst zwölf Monate nach der Ablation stabilisieren sich die Ergebnisse, so dass eine Freiheit von Vorhofflimmern von 69% resultiert.

Ein 12-Kanal-EKG oder 24-h-EKG ist sowohl sechs als auch zwölf Monate nach Ablationstherapie nicht geeignet, die wahre Rate an Vorhofflimmern aufzuzeigen, während der implantierte Eventrekorder ein klares Bild von der Inzidenz des Vorhofflimmerns zeigt.

Damit ist der Eventrekorder das geeignete diagnostische Instrument für die Entscheidung über die weitere medikamentöse Therapie hinsichtlich der Antiarrhythmika oder Antikoagulation bei Patienten nach Ablationstherapie.

Die Ergebnisse der Ablationstherapie sind abhängig vom Durchmesser des linken Vorhofes, von der linksventrikulären Funktion und von der Körpermasse, aber nicht vom Alter der Patienten.

## **7 Summary (englisch)**

Ablation of atrial fibrillation can be performed safely and effectively in patients with cardiac disease and with indications of cardiac surgery intraoperatively via the cryoablation technic, as well as with radio-frequency ablation. This is confirmed by low rates of secondary haemorrhage and apoplexy. Results only stabilized after twelve months with an outcome of 69% free of atrial fibrillation.

A 12-channel ECG or 24-h ECG is inappropriate for the first six and twelve months if wanting to determine a true rate of atrial fibrillation, whereas implantation of an event recorder demonstrates a clear image of fibrillation incidences.

Therefore, the event recorder is the appropriate diagnostic instrument for deciding over further medical treatment with regards to antiarrhythmics or anticoagulation in patients after ablation therapy. The results of ablation therapy depend upon the left atrial diameter, the left ventricular function and the body mass index, but not the age of the patients.

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Klassifikation des Vorhofflimmerns (VHF)
- Abbildung 2:** „Kleeblattstruktur“ des derzeitigen pathophysiologischen Erklärungskonzeptes bei Vorhofflimmern
- Abbildung 3:** Ablationslinien
- Abbildung 4:** Schematische Darstellung Eventrekorderplatzierung
- Abbildung 5:** Übersichtsdiagramm
- Abbildung 6:** Rhythmus nach 6 Monaten laut 12-Kanal-EKG
- Abbildung 7:** Eventrekorderauswertung des kardialen Kompasses nach 6 Monaten
- Abbildung 8:** Rhythmus im Verlauf bis zu 6 Monaten im 12-Kanal-EKG
- Abbildung 9:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass des Eventrekorders (6 Monate) Nr.1
- Abbildung 10:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass des Eventrekorders (6 Monate) Nr. 2
- Abbildung 11:** EKG (6 Monate) aus dem kardialen Kompass des Eventrekorders Nr.1
- Abbildung 12:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass des Eventrekorders (12 Monate) Nr.3
- Abbildung 13:** Trenddaten aus dem kardialen Kompass des Eventrekorders (12 Monate) Nr.4
- Abbildung 14:** EKG aus dem kardialen Kompass des Eventrekorders (12 Monate) Nr.2
- Abbildung 15:** Rhythmus nach 12 Monaten im 12-Kanal-EKG
- Abbildung 16:** Eventrekorderauswertung des kardialen Kompasses nach 12 Monaten
- Abbildung 17:** Veränderung des linksatrialen Diameters während des Follow-up
- Abbildung 18:** Korrelation des Vorhofflimmerns mit dem BMI-Wert
- Abbildung 19:** Regressionsanalyse: Vorhofflimmern 1
- Abbildung 20:** Regressionsanalyse: Vorhofflimmern 2

## **Tabellenverzeichnis**

**Standardschemata****tabelle 1:** Programierung des Eventrekorders

**Tabelle 1:** CHAD<sub>2</sub>-S-Score

**Tabelle 2:** Adjustierte Schlaganfallrate in %/Jahr nach CHAD<sub>2</sub>-S-Score

**Tabelle 3:** Indikationen zur Katheterablation und zur chirurgischen Ablation

**Tabelle 4:** Outcome von kathetergestützte versus chirurgische Ablation

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika 1

**Tabelle 6:** Patientencharakteristika 2

**Tabelle 7:** durchgeführte Operationsverfahren

**Tabelle 8 :** Präoperative medikamentöse Therapie

**Tabelle 9:** Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns in zeitlicher Abstufung

**Tabelle 10:** Rhythmusverhältnisse zu den festgelegten Zeitpunkten

**Tabelle 11:** Rhythmusverhältnisse auf der ITS und bei Verlegung von ITS

**Tabelle 12:** Rhythmus auf Normalstation und bei Entlassung

**Tabelle 13:** Perioperative Komplikationen

**Tabelle 14:** Operationen der Verstorbenen

**Tabelle 15:** Postoperative medikamentöse Therapie

**Tabelle 16:** Rhythmus nach 12 Monaten im 12-Kanal-EKG

**Tabelle 17:** Medikamentöse Therapie im Verlauf des Follow-up



## Literaturverzeichnis

1. Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(1),2-11
2. Ad N, Henry L, Hunt S, Barnett S, Stone L. The Cox-Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour holter monitoring and long-term monitoring. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):101-105.
3. Anelli-Monti M, Decar D, Knez I, Mächer H, Oberwalder PJ, Rigler B. Die Therapieeffizienz der chirurgischen linksatrialen Radiofrequenzablation bei permanentem Vorhofflimmern im Rahmen der Mitralklappenchirurgie- eine chronische Studie. *J Kardiolog. (Austria).* 2004: 11 (Suppl. C, Forum Rhythmologie): 3-6.
4. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*2002; 54: 230-46.
5. Azoulay L, Simon T, Dell'Aniello S, Rennoux Ch, Suissa S. Comparison of the CHA<sub>2</sub>DS and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores in predicting stroke events in patients with atrial fibrillation. *Abstract 18044.*
6. Becker R, Berkowitz SD, Breihardt G, Califf RM, Fox K, Hacke W, Halperin J, Hankey G, Mahaffey K, Nessel C, Singer D, Ardissino D, Avezum A, Aylward P, Biedermann B, Breihardt G, Bode C, Carolei A, Corbalan R, Cisba L, Dalby A, Diaz R, Diener HC, Donnan G, Fox K, Goodman S, Hacke W, Halperin J, Hankey G, Heidbüchel H, Hu DY, Huber K, Jenssen G, Kelte M, Lewis B, Lopez-Sendon J, MacInnes G, Mas JL, Massaro A, Natale A, Norrving B, Penicka M, Prabhakaran D, Roine R, Singer D, Sirres PA, Skvortsova V, Steg PG, Tan RS, White H, Wong C, Alpert J, Boysen G, Eikelboom J, Rothwell P, Skene A, Pan G, Sapp SK. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factorXa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and

- Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*.2010; 159(3):340-347.e1
7. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*.1994;271(11):840-844.
  8. Burashnicov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early after depolarization-induced triggered activity. *Circulation*.2003; 107(18):2355-2360.
  9. Beukema W.P, Sie H.T, Misier A.R, Delnoy P.P, Hein J.J.W, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified maze-procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*.2008;34:771-775.
  10. Beukema R, Beukema W.P, Sie H.T, Misier A.R, Delnoy P.P, Elvan A. Monitoring of atrial fibrillation burden after surgical ablation: relevancy of end-point criteria after radiofrequency ablation treatment of patients with lone atrial fibrillation. *J Intern. Cardiovasc. and Thorac. Surg*. 2009;9: 956-960.
  11. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, Favale S, Molon G, Ricci R, Biffi M, Russo G, Vimercati M, Corbucci G, Boriani G. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20(3):241-248
  12. Buckberg GD. Recent advances in myocardial protection using antegrade/retrograde blood cardioplegia. *Eur Heart J*.1989,10: Suppl. H. 43-48.
  13. Calafiore A.M, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna A.M, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg*.1995; 59: 398-402.
  14. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJG,

- Damiano Jr RJ, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv. Card. Electrophysiol.* 2012;33 :171-257
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-429
  16. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll. Cardiol.* 2003;41(10):1690-1696.
  17. Chen YC, Pan NH, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Card. vasc. Electrophysiol.* 2009; 20(9):1039-1045.
  18. Comas GM, Imren Y, Williams MR. An overview of energy sources in clinical use for the ablation of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(1): 16-24.

19. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn FJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009; 119(16): 2146-2152.
20. Corley SD, Eppstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-1513.
21. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(4):569-583.
22. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(4):584-592
23. Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhond JP, DeGroot KW, Pirovic EA, Lou, HC, Duvall WZ, Kim YD. Current Status of the Maze procedure of the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12(1):15-9.
24. Damiano RJ Jr., Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB. The Cox-Maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1): 113-121.

25. Deneke Th, Khargi K, Grewe PH, von Dryander St, Kuschkowicz F, Lawo Th, Müller K-M, Laczkovics A, Lemke B. Left atrial versus bi-atrial maze operation using interoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery. *J Am Coll Cardiol.*2002; 39(10): 1644-50.
  
26. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003; 551(Pt3): 801-813.
  
27. Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(2):267-271; discussion 271.
  
28. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-2870.
  
29. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(5): 565-571.
  
30. Gammie JS, Didolkar P, Krowsoski L, Santos MJ, Toran AJ, Young CA, Griffith BP, Shorofsky StR, Vander Salm ThJ. Intermediate-term outcomes of surgical atrial fibrillation correction with the CryoMaze Procedure. *Ann Thorac Surg.*2009;87:1452-9.
  
31. Goette A, Lendeckel U, Klein H.U. Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern aus Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Springer Verlag.

32. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, Jiang Q, Crawford T, Good E, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly.  
*J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(1):36-43.
33. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue St, Le Mouroux AL, Le Metayer Ph, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial ibrillation by ectopic beats originating in the pumonary veins.  
*N Engl.J Med.*1998;339(10):659-66.
34. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci.  
*Circulation.* 2000;28;101(12):1409-17.
35. Halkos ME, Craver JM, Thourani VH, Kerendi F, Puskas JD, Cooper WA, Guyton RA. Interoperative radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.*2005;80:210-6
36. Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, Ellinor PT, Barrett CD, Heist EK, Verma A, Choudhry NK, Singh JP. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2011;8(7):994-1000.
37. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terent A, Edvardsson N. Survival after stroke--the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation.  
*Int J Cardiol.*141(1):18-23.

38. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECTtrial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 3(2):141-147.
39. Herold Gerd und Mitarbeiter. Innere Medizin. 2006. Seite 245.
40. Hoff HE, Geddes LA, McCrady JD. The maintenance of experimental atrial fibrillation by cholinergic factors. *Cardiovasc. Res. Cent Bull.* 1965; 49: 117-129.
41. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115(21):2689-96.
42. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106(19):2479-85
43. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* 2008;118(24):2498-505.
44. Khargi K, Lemke B, Haardt H, Müller K-M, Mügge A, Laczkovics A, Deneke Th.. Concomitant anti-arrhythmic surgery, using irrigated cooled-tip radiofrequency ablation, to treat permanent atrial fibrillation in CABG patients: expansion of the indication? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(6):1018-24.
45. Kim JB, Yun TJ, Chung CH, Choo SJ, Song H, Lee JW. Long-term outcome of modified maze procedure combined with mitral valve surgery: analysis of outcomes according to type of mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 139(1):111-117.

46. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Roterling H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(2):123-33.
47. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):427-36. Review.
48. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe TV, Linton NW, Lefroy D, Mason A, Wright I, Peters NS, Kanagaratnam P, Davies DW. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96(17):1379-84.
49. Lemery R, Birnie D, Tang AS, Green M, Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(4): 387-396.
50. Lewalter Th, Lüderitz B. Herzerhythmusstörungen. Diagnostik und Therapie. Springer Verlag (6.Auflage) Kapitel 2 Seite 44 und folgende und Kapitel 7 Seite 229.
51. Li S, Scherlag BJ, Yu L, Sheng X, Zhang Y, Ali R, Dong Y, Ghias M, Po SS. Low-level vagosympathetic stimulation: a paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(6):645-51.
52. Lloyed-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasau RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9): 1042-1046.



53. Louagie Y, Buche M, Eucher P, Schoevaerds JC, Gerard M, Jamart J, Blommaert D. Improved patient survival with concomitant Cox Maze III procedure compared with heart surgery alone. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):440-446.
54. Lundberg C, Albage A, Carnlof C, Kenneback G. Long-term health-related quality of life after maze surgery for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1878-1882.
55. Marinigh, R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 56(11): 827-837.
56. Matsutani N, Takase B, Ozeki Y, Maehara T, Lee R. Minimally invasive cardiothoracic surgery for atrial fibrillation: a combined Japan-US experience. *Circ J.* 2008;72(3):434-436.
57. Miyairi T, Miura S, Kigawa J, Yamauchi H, Fukuda S, Yachi S, Hara K. Mid-term results of a closed biatrial procedure using bipolar radiofrequency ablation concomitantly performed with non-mitral cardiac operation. *Inter. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 9:169-172.
58. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964; 67: 200-220.
59. Nadmanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, Michael AD, Ngarmukos T. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):843-9.
60. Nakamura T, Izutani H, Sawa Y. Mid-Term outcomes of the modified Cox-maze procedure of elderly patients: a risk analysis for failure. *Interac. Cardiovasc. and Thorac Surg.* 12 (2011):924-928.
61. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation.* 1966; 34(3): 412-422.

62. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM, 3rd, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1392-1399.
63. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Sundt TM, 3rd, Dearani JA, Barnes S, Daly RC, Orszulak TA. Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):182-189. 61. Obadia JF, el Farra M, Bastien OH, Lievre M, Martelloni Y, Chassignolle JF. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(2):179-185.
64. Obadia JF, el Farra M, Bastien OH, Lievre M, Martelloni Y, Chassignolle JF. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(2):179-185.
65. Oral H, Chugh A, Ozaydin, M, Good E, Fortino J, Sankaran S, Reich S, Igic P, Elmouchi D, Tschopp D, Wimmer A, Dey S, Crawford T, Pelosi F Jr, Jongnarangsin K, Bogun F, Morady F. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;114(8):759-65.
66. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation.* 2010;122(23):2368-77.
67. Packer D, Irwin J, Champagne J. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: First results of the North American Arctic Front STOP-A pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55, E3015-E2016.
68. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabrò MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation.* 1999;100(11):1203-8

69. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):185-97
70. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2340-7
71. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM 3rd, Cox JL, Damiano RJ Jr. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1822-8.
72. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005; 2(6): 624-631.
73. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca<sup>2+</sup> transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1196-206.
74. Patwardhan AM, Dave HH, Tamhane AA, Pandit SP, Dalvi BV, Golam K, Kaul A, Chaukar AP. Intraoperative radiofrequency microbipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(4):627-633.
75. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, Geng N, Lazzara R, Jackman WM. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm.* 2006;3(2):201-8.

76. Pokushlav E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Turov A, , Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.*2010; 33(10): 1231-1238.
77. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455-61.
78. Raman J, Ishikawa S, Storer MM, Power JM. Surgical radiofrequency ablation of both atria for atrial fibrillation: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2003; 126 (5):1357-66.
79. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: Effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J.*2009; 30(9): 1113-1120.
80. Reston JT, Shuhaiber JH. Meta-analysis of clinical outcomes of maze-related surgical procedures for medically refractory atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(5):724-730.
81. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo-Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 12: 30-7.
82. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1878-86.
83. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.* 2009;373(9665):739-45
84. Schotten U, Dobrev D, Kirchhof P, Käbb, St, Lewalter Th, Goette A. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Dtsch Arztebl.*2006;103(25):A-1743/B-1491/C-1443.

85. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, Mair H, Plazer H, Kilger E, Reichart B, Wildhirt SM. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):475-80; discussion 480.
86. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4,2010, Seite 23 ([www.destatis/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Sterbefälle/Tabellen](http://www.destatis.DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Sterbefälle/Tabellen)) und ([www.destatis/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Krankenhäuser/Tabellen](http://www.destatis.DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Krankenhäuser/Tabellen))
87. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113(5):359-64.
88. Szalay ZA, Civelek A, Dill Th, Klövekorn WP, Kilb I, Bauer EP. Long-term follow-up after the mini-maze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77:1277-81.
89. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D; AF-CHF Investigators. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1796-802.
90. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WI, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):735-43.
91. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT Jr, Smith NL, Psaty BM, Siscovick DS, Heckbert SR. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens.* 2008;21(10):1111-6.
92. Tilz RR, Chun KR, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Koester I, Baensch D, Boczor S, Koektuerk B, Metzner A, Zerm T, Ernst S, Antz M, Kuck KH,

Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation.

*J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(10):1085-93.

93. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.
94. Veasey RA, Segal OR, Large JK, Lewis ME, Trivedi UH, Cohen AS, Hyde JAJ, Sulke AN. The efficacy of intraoperative atrial radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery-the Surgical Atrial Fibrillation Suppression (SAFS) Study.*J Interv Card Electrophysiol.*2011;32:29-35.
95. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-2925.
96. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation.*JAMA.* 2004;292(20):2471-7.

97. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol.* 2002;155(9):819-26.
98. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(21):2634-40.
99. Weerasooriya R, Jaïs P, Scavée C, Macle L, Shah DC, Arentz T, Salerno JA, Raybaud F, Choi KJ, Hocini M, Clémenty J, Haïssaguerre M. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(11):1173-9.
100. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):160-6.
101. Weimar T, Schena St, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox, JL, Damiano RJ Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:8-14.
102. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147(9):1561-1564.
103. Yang Y, Xia M, Jin Q, Bendahhou S, Shi J, Chen Y, Liang B, Lin J, Liu Y, Liu B, Zhou Q, Zhang D, Wang R, Ma N, Su X, Niu K, Pei Y, Xu W, Chen Z, Wan H, Cui J, Barhanin J, Chen Y. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet.* 2004;75(5):899-905.
104. Xia M, Jin Q, Bendahhou S, He Y, Larroque MM, Chen Y, Zhou Q, Yang Y, Liu Y, Liu B, Zhu Q, Zhou Y, Lin J, Liang B, Li L, Dong X, Pan Z, Wang R,

Wan H, Qiu W, Xu W, Eurlings P, Barhanin J, Chen Y. A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation.  
*Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332(4):1012-9.

105. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous and intermittent monitoring of atrial arrhythmias.*Heart Rhythm.*2006; 3(2), 1445-1452.



## **Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zwecke einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Elisabeth Dominik

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Böning, der mir das Thema für die Arbeit übertrug. Ich danke ihm für die Unterstützung bei der Realisierung der Arbeit und die Möglichkeit der Promotion in seiner Klinik.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Dr. med. Bernd Niemann für die intensive Zusammenarbeit bei der Auswertung der Daten. Ohne seine unermüdliche kontinuierliche Unterstützung in unzähligen Diskussionen und häufigen persönlichen Gesprächen wäre ich mit meiner Promotion nicht so weit gekommen. Ich danke ihm für diesen Erfahrungsaustausch.

Aus tiefsten Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mein Studium ermöglicht und mitgetragen haben. Meinen Geschwistern und meiner Schwiegerfamilie danke ich für ihr großes Verständnis und ihre aufmunternden Worte.

Meinem Mann danke ich von ganzem Herzen für die liebevolle Unterstützung und Opferung von Freizeit und der hohen Toleranzschwelle.